E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

BIBLIOTECA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1980

CONTENTS

Page

Original Works. Experimental Investigations

C. Budeanu, V. Şunel, T. Iorga, Al. Cecal — *Synthesis of Anticancerous Substances. Nitroyperite with an N-(p-aminobenzoil)-L-Asparagin Support* . 1

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, R. Dobrin, C. Georgescu — *Pharmacodynamic Study of Some New Thiourea Derivatives. Note V.* 7

I. Popa, Rodica Gheorghiu, C. Bogdan — *Contributions to Industrial Toxicology.Titrimetric Determination of Methanol, Formic and Acetic Acids in the Air* 17

Gh. Zuchi — *Spetrophotometric Determination of Fe^{3+} Ion with the Monoethylic Ester of α-n-Butylamino-o-Hydroxybenzylphosphonic (n-BAHBF) Acid* 21

Gh. Zuchi, V. Zotta — *Spectral Investigations in the Phosphonic Acid Class. I. Study in Infrared Light of Some Azoic Derivatives of Ethyl α-(N-n-butylamino)-o-Hydroxybenzylphosphonate* 31

Gh. Zuchi, V. Zotta, Maria Neacşu — *Investigations in the Phosphonic Acid Class. I. Azoic Derivatives of Ethyl α-)N-n-butylamino)-o-hydroxybenzyl phosphonate* 37

C. Mărgineanu, Otilia Bugnariu, Lucia Bota, Ildiko Hintz, Maria Polinicencu, Vera Schwartz — *Comparative Testing of Candida albicans Sensitivity to Different Antibacterial and Antifungic Products. Note I* 43

C. Caraman, Aneta Verbuţă, Florica Dima, I. Mîndreci, M. Vasilescu — *Physical Study of the Interaction between Indigenous Peloid Extracts and the Main Polar Solvents* 53

Natalia Stavri, C. Radu, Aneta Verbuţă, C. Caraman — *Microbiologic Comments Concerning the Action of Indigenous Peloid Extract Solutions for External Use* 57

H. Popescu, Aneta Verbuţă — *Oleum helianthi Produced in Romania. Chemical Analysis of its Composition* 61

Reviews

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVIII IANUARIE 1 MARTIE 1980

1883

SINTEZE DE SUBSTANȚE ANTICANCEROASE

Azotiperite cu suport de derivați ai N-(p-aminobenzoil)-L-asparaginei

C. Budeanu, V. Șunel, T. Iorga, Al. Cecal

Laboratorul de chimie organică, Facultatea de tehnologie chimică, Iași

REZUMAT

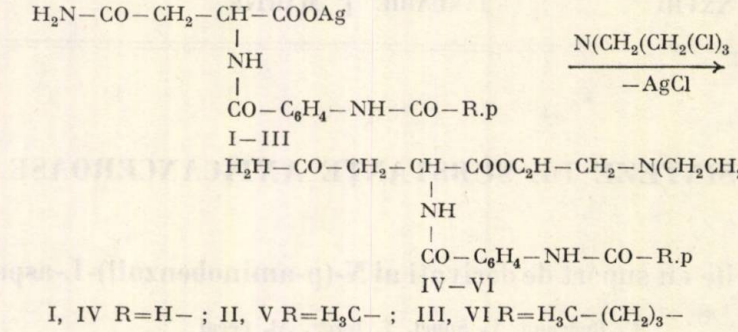
În scopul obținerii unor noi substanțe cu posibilă acțiune antitumorală, s-au preparat α-esteri di-(β-cloretil)-aminoetilici ai acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici prin cuplarea sărurilor de argint ale acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino-)benzoil]-L-asparagici cu tris-(β-cloretil)-amina. Se fac și unele considerații teoretice asupra mecanismului reacției de cuplare a derivaților acilați la grupa aminică a N-(p-aminobenzoil)-L-asparaginei cu tris-(β-cloretil)-amina. Azotiperitele sintetizate prezintă caracteristici structurale de interes biologic.

Acidum phosphoricum

Printre chimioterapicele folosite în tratamentul unor tumori maligne un loc important îl ocupă azotiperitele. Toxicitatea și selectivitatea azotiperitelor depind în mare măsură de natura suportului respectiv. În general unii compuși care se găsesc în organism, ca atare sau combinați (cum sînt aminoacizii, hormonii metaboliții etc.), în cazul cînd sînt folosiți ca suport, îmbunătățesc indicii chimioterapici ai azotiperitelor. Acest fapt a justificat preocuparea unor autori (1—3) de a sintetiza azotiperite conținînd în moleculă restul de acid p-aminobenzoic și de acid p-a, ino-benzoil-L-glutamic (4). În ultimul timp, pe de o parte Adamson H.R., Fabro S. (5), pe de altă parte Marquardt N. (6) au constatat că L-asparagina exercită o acțiune citostatică în diferite forme de cancer. Alți autori (7, 8) constată că L-asparagina exercită un efect inhibitor în procesele de acumulare a glutaminei în tumorile maligne. Astfel, apare interesantă problema sintezei unor derivați ai L-asparaginei, ca intermediari în obținerea de noi substanțe anticanceroase.

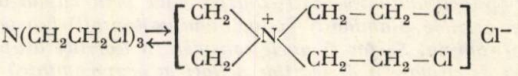
În lucrările anterioare (9—15), plecînd de la acizi p-nitro-benzoil-L-asparagic, p-nitrobenzoil-L-asparagină și p-aminobenzoil-L-asparagină, s-au sintetizat prin intermediul oxazolonelor corespunzătoare o serie nouă de esteri, amide și azotiperite la grupele carboxilice.

În prezenta lucrare ne-am propus să sintetizăm α-esteri-di-(β-cloretil)-aminoetilici a căror grupare activă să aibă ca suport restul de N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagină. În acest scop am plecat de la sărurile de argint ale acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici, I—III, sintetizaţi într-o lucrare anterioară (16), pe care le-am tratat cu tris-(β-cloretil)-amină. Reacţia s-a efectuat în acetonă anhidră, prin refluxare timp de 80—90 minute. După prelucrarea acetonei, produşii de reacţie izolaţi s-au dovedit a fi α-esterii-di-(β-cloretil)-aminoetilici ai acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici, IV—VI.

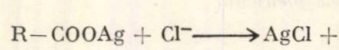


I, IV R=H— ; II, V R=H_3C— ; III, VI R=$H_3C-(CH_2)_3$—

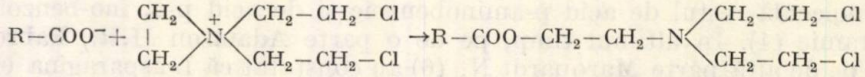
Pentru a explica formarea acestor produşi, presupunem un mecanism care implică, într-o primă fază a reacţiei formarea ca intermediar a clorurei de 1,1-di-(β-cloretil)-aziridiniu în echilibru cu produsul iniţial



Reacţia următoare, care este foarte rapidă, constă în formarea clorurei de argint



În continuare se produce atacul nucleofil (SN_2) al ionului de carboxilat asupra ionului de 1,1-di-(β-cloretil)-aziridiniu, al cărui ciclu de trei atomi tensionat puternic se desface uşor şi se formează α-esterii-di-(β-cloretil)-aminoetilici ai acizilor β-amino-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici corespunzători.



Produşii IV—VI s-au obţinut cu randamente cuprinse între 51% şi 55%. Sînt substanţe cristaline, de culoare galben-deschis. Structura compuşilor IV—VI a fost stabilită pe baza analizelor elementare şi a spectrelor în IR.

În spectrele IR, banda caracteristică carbonilului esteric apare la 1730—1 740 cm^{-1}, iar grupa C—N absoarbe la 1 130—1 132 cm^{-1}. În domeniul 2 500—3 700 cm^{-1} găsim o bandă largă corespunzătoare vibraţiei grupei NH amidice. În spectre, în afară de aceste benzi, găsim la 1 640—1 660 cm^{-1} banda amidă I, iar în jur de 1 530 cm^{-1} banda amidă II. În

toate spectrele apare banda de la 720—750 cm^{-1} care corespunde vibrației legăturii C—Cl și semnalul caracteristic nucleului benzenic para-disubstituit la 840—860 cm^{-1}.

Modificările aduse structurii celor trei compuși azotiperitici ar putea stabili o corelație între aceasta și activitatea lor antitumorală. Astfel, utilizarea acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici I—III ca agenți de transport al grupării citostatice în țesutul tumoral ar putea conferi derivaților IV—VI o mai mare selectivitate, deoarece, pe lîngă efectul alchilant în procesele canceroase, ei pot prezenta și un efect antagonist sau antimetabolit al N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparaginei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

(α-esterul-di(β-cloretil)-aminoetilic al acidului β-amido-N-[p-(formilamino)-benzoil[-L-aspargic (IV)

Într-un balon, prevăzut cu refrigerent ascendent, se introduc 1,93 g (0,005 moli) sare de argint a acidului β-amido-N-[p-(formilamino)-benzoil]-L-asparagic I, 50 ml acetonă ahidră și 4,1 g (0,02 moli) tris-(β-cloretil)-amină proaspăt preparată. Amestecul de reacție se refluxează timp de 80—90 minute pe baia de apă, pînă cînd se constată formarea unui precipitat, care se îndepărtează prin filtrare la vid; după aceea, se spală cu un amestec format din 50 ml alcool etilic anhidru și 25 ml acetonă anhidră. Se distilează filtratul la presiune redusă și temperatură de 50—55°, pînă la un volum de 10 ml. Prin adăugarea unui amestec de eter etilic anhidru și eter de petrol anhidru 1 :1 se separă un produs solid, care se filtrează și se spală pe filtru cu același amestec de solvenți. Se usucă la etuvă, sub vid, la temperatura de 40°C, timp de 10 ore. Produsul este alb, se topește la 120—122°C și s-a obținut cu randament de 54,2%. Compusul este solubil în etanol, acetonă, acizi minerali și insolubili în eter etilic, eter de petrol.

Analize pentru : $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_5$

Calculat :	C%	48,32	H%	5,36	Cl%	15,88	N%	12,52
Găsit :		48,80		5,60		16,38		12,71
		48,68		5,68		16,30		12,77

Spectru IR (KBr): 2 500—3 700 cm^{-1} bandă largă cu maxim la 3 250 $cm^{-1}\nu_{N-H}$ amidic; 1 660 $cm^{-1}\nu_{C=O}$ amidic; 1 530 cm^{-1} bandă amidă II; 1 740 $cm^{-1}\nu_{C=O}$ esteric; 1 200 $cm^{-1}\nu_{C-O-C}$; 1 130 $cm^{-1}\nu_{C-N}$; 860 cm^{-1} nucleu benzenic para-disubstituit; 720 $cm^{-1}\nu_{C-Cl}$.

α-esterul di-(β-cloretil)-aminoetilic al acidului β-amido-N-[p-(acetil-amino)-benzoil]-L-asparagic (V)

S-a obținut în mod analog cu compusul IV, pornind de la 2 g (0,005 moli) sare de argint a acidului β-amino-N-[p-(acetilamino)-benzoil]-L-asparagic II, 50 ml acetonă anhidră și 4,1 g (0,02 moli) tris-(β-cloretil)-amină. Produsul este solid, de culoare galben-deschis și se topește la 108—110°C, cu descompunere. Randament = 52%. Solubilitatea este identică cu aceea a compusului IV.

Analize pentru : $C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_5$

Calculat :	C%	49,45	H%	5,64	Cl%	15,40	N%	12,14
Găsit :		49,77		5,85		15,84		11,92
		49,73		5,93		15,75		12,14

Spectru IR (KBr) : 3 180 cm^{-1}, 3 285 $cm^{-1}\nu_{N-H}$ amidic ; 1 640 $cm^{-1}\nu_{C-O}$ amidic ; 1 530 cm^{-1} bandă amidă II ; 1 735 $cm^{-1}\nu_{C=O}$ esteric ; 1 208 $cm^{-1}\nu_{C-O-C}$; 1 130 $cm^{-1}\nu_{C-N}$; 840 cm^{-1} nucleu benzenic para-disubstituit ; 750 $cm^{-1}{}_{C-Cl}$.

α-esterul di-(β-cloretil)-aminoetilic al acidului β-amido-N-[p-(valeril-amino)-benzoil]-L-asparagic (VI).

S-a obținut în mod analog cu compusul precedent, plecînd de la 2,21 g (0,005 moli) sare de argint a acidului β-amido-N-[p-(valerilamino)-benzoil]-L-asparagic III, 50 ml acetonă anhidră și 4,1 g (0,02 moli) tris-(β-cloretil)-amină, cu deosebirea că precipitarea din soluția acetonă-etanol s-a făcut cu un amestec de eter etilic anhidru și eter de petrol anhidru în proporție de 3 :1. Produsul se prezintă sub forma unei pulberi de culoare galben-deschis, care se topește la 116—118°C. Randament = 51,4%. Solubilitatea este similară cu aceea a compusului V.

Analize pentru : $C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_5$

Calculat :	C%	50,59	H%	6,36	Cl%	14,11	N%	11,15
Găsit :		50,11		6,81		14,60		11,36
		50,61		6,75		14,51		11,47

Spectru IR (KBr) : 2 500—3 500 cm^{-1} bandă largă cu maxim la 3 280 $cm^{-1}\nu_{N-H}$ amidic ; 1 645 $cm^{-1}\nu_{C-O}$ amidic ; 1 535 cm^{-1} bandă amidă II ; 1 730 $cm^{-1}\nu_{C=O}$ esteric ; 1 200 $cm^{-1}\nu_{C-N}$; 850 cm^{-1} nucleu benzenic para-disubstituit ; 745 $cm^{-1}\nu_{C-Cl}$.

CONCLUZII

S-au sintetizat α-esterii di-(β-cloretil)-aminoetilici ai acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici, IV—VI, din sărurile de argint ale acizilor corespunzători privind mecanismul de reacție pentru calea de sinteză abordată.

Structura compușilor sintetizați a fost confirmată prin determinări cantitative ale elementelor și prin studiul spectrelor în infraroșu. Utilizarea acizilor β-amido-N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparagici ca agenți de transport al grupării citostatice ar putea să confere azotiperitelor sintetizate o mai mare selectivitate, deoarece, pe lîngă efectul alchilant, ele pot prezenta și un efect antimetabolit al N-[p-(acil-amino)-benzoil]-L-asparaginei.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXEEVA L., PUȘKAREVA V. Z., DIULDINA N. S. — *Zh. obschei Khim.*, 1963, 33, 3 145.
2. ELDERFIELD C. R., LIAO K. T. — *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4 996.
3. ROSS J. W., WARWICK P. G., ROBERTS J. — *J. Chem. Soc.*, 1955, 3 110.
4. DRUȚĂ I. D., BUDEANU C. H. — *An. Șt. Univ. Iași*, sect. I c, 1974, 20, 47.
5. ADAMSON H. R., FABRO S. — *Chem. Abstr.*, 1969, 60, 10 062-f.
6. MARQUARDT N. — *Chem. Abstr.*, 1969, 70, 25 758-m.
7. GORODYSKII I. V., VESELAYA V. I., UVAROVA I. N. — *Chem. Abstr.*, 1967, 66, 27-172-g.

8. PEREVOSCHCHIKOVA A. K., VELOUSOV P. A., SHIASHKOV R. V. — *Chem. Abstr.*, 1965, 63, 7 469-g.

9. BUDEANU C. H., SUNEL V. — *An. Şt. Univ. Iaşi*, sect. I. c, 1972, 18, 169.

10. BUDEANU C. H. SUNEL V., IANCU I., DĂNEŢ D., DĂNEŢ R. — *Rev. med. chir. (Iaşi)*, 1973, 77, 817.

11. BUDEANU C. H., SUNEL V. — *An. Şt. Univ. Iaşi*, sect. I. c, 1974, 20, 207.

12. BUDEANU C. H., SUNEL V. — *An. Şt. Univ. Iaşi*, Sect. I, c, 1974, 20, 199.

13. BUDEANU C. H., SUNEL V. — *An. Şt. Univ. Iaşi*, Sect. I, c, 1974, 20, 59.

14. NĂSTASE V., SUNEL V., BUDEANU C. H., RUSAN M., DRAGOMIR B. — *Rev. med. chir. (Iaşi)*, 1977, 81, 463.

15. BUDEANU C. H., SUNEL V. — *Bull. Inst. Polit. Iaşi*, sect. II, c. 1978, 24, 95.

16. SUNEL V., RUSU M., RUSU G., MAZILU I. — *Bull Inst. Polit. Iaşi*, 1979 (sub tipar).

Articol intrat în redacţie la 20.II.1979

Indicele de clasificare : 615.771.7

SUMMARY

C. Budeanu, V. Şunel, T. Iorga, Al. Cecal — SYNTHESIS OF ANTICANCEROUS SUBSTANCES. NITROYPERITE WITH AN N-(P-AMINOBENZOIL)-L-ASPARAGIN SUPPORT

In order to obtain new products with a possible antitumoural potential, the authors synthesized di-(β-chlorethyl)-aminoacetyl esters of β-amido-N-[p-(acyl-amino)-benzoil]-L-asparagic acids by coupling the silver salts of β-amido-N-[p-(acyl-amino)-benzoil]-L-asparagic acids with tris-(β-chlorethyl)-amine. The theoretical aspects of the mechanism of the coupling reaction of acylate derivatives to the amine group of N-(p-aminobenzoil)-L-asparagin with tris-(β-chlorethyl)-amine are discussed. The synthesized nitroyperites present structural characteristics of biologic interest.

РЕЗЮМЕ

К. Будяну, В. Шунел, Т. Йорга, А. Чекал — СИНТЕЗ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ. АЗОТИПЕРИТЫ С AN (p-АМИНОБЕНЗОИЛ)-L-АСПАРАГИНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВАНИЯ

Для получения новых возможно обладающих противоопухолевым действием производных авторы приготовили альфа-эстеры ди-(бета-хлорэтиловые) аминоэтиловых производных бета-амидо-N-(р-ацил-амино)-бензоил)-L-аспарагиновых кислот, соединяя серебрянные соли бета-амидо-N-(р-(ацил амино)-бензоил)-L-аспарагиновых кислот с 3-(бета-хлорэтил)-амином.

В статье формулируются некоторые теоретические соображения относительно механизма реакции связывания ациловых производных амиловой группы N-(р-аминобензоил)-L-аспарагина с 3-(бета-хлорэтил)-амином.

Было констатировано, что синтезированные азотипериты обладают структурными особенностями, представляющими биологический интерес.

RECENZIE

VADE MECUM DES ANTIBIOTIQUES ET AGENTS CHIMIOTHÉRAPIQUES ANTI-INFECTIEUX (GHID PENTRU ANTIBIOTICE ŞI AGENŢI CHIMIOTERAPICI ANTIINFECŢIOŞI)

Maur Neuman

Ed. a IV-a, Ed. C. Maloine, Paris, 1979, 711 p.

În prima parte a cărţii, care constituie o privire generală asupra antibioticelor şi a altor agenţi chimioterapici, ca şi a clasificării lor, sînt prezentate farmacologia clinică, efecte farmacologice, farmacocinetică, interacţiuni între acestea şi alte medicamente.

În partea a doua este redată o descriere analitică a diferitelor familii de antibiotice, incluzînd : definiţia, clasificarea, caractere comune, structură şi proprietăţi, spectre de acţiune, rezistenţă bacteriană, efecte secundare şi toxicitatea, indicaţii şi contraindicaţii, asocieri diverse.

Capitolele următoare cuprind : medicamente antifungice, agenţi chimioterapici de sinteză (sulfonamide, nitrofuranimchinolone, derivaţi de oxichinolina, nitroimidazoli antibacterieni-antiprotozoare, fosfondipeptide (alaninomimetice) şi asocieri de antibiotice.

În încheiere se găsesc indexul alfabetic al denumirilor comune uzuale, al denumirilor comerciale, o listă a tabelelor din carte, tabla de materii şi repertoarul unor specialităţi.

Cartea, prin conţinutul ei practic, redat printr-un stil clar şi concis, prezintă interes pentru farmacişti şi medici.

I. Popa

CERCETĂRI FARMACODINAMICE ASUPRA UNOR NOI DERIVAȚI DE TIOUREE. Nota V

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, R. Dobrin, C. Georgescu

Disciplina de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-au cercetat 9 noi compuși din seria 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-tioureidelor N-substituite, stabilindu-se toxicitatea acută scăzută a lor, moderate efecte deprimante asupra sistemului nervos central și influența slabă asupra tranzitului intestinal, normal și stimulat.

Substanțele nu determină modificări ale glicemiei la șobolan, dar scad semnificativ colesterolemia și metabolismul bazal al animalelor, ceea ce le face interesante pentru studiile următoare.

Anticonvulsivante

În continuarea testărilor efectuate asupra tioureidelor N-substituite ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic (1—4) alte 9 substanțe noi, sintetizate de unul dintre autori, au fost supuse cercetărilor farmacodinamice pentru stabilirea acțiunilor generale, a toxicității acute, a efectelor asupra S.N.C., a acțiunii asupra tranzitului intestinal, normal și stimulat, și a efectelor metabolice.

Structura substanțelor studiate este prezentată în tabelul I, ele fiind cristalizate, albe sau alb-gălbui, fără miros, insolubile în apă și solubile în solvenți organici.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat suspensii 1% preparate cu cele nouă substanțe de cercetat, soluții 1% cu fenobarbital, aminofenazonă, pentetrazol, tiopental și papaverină.

S-au aplicat metodele descrise în literatura de specialitate (5, 6, 9), indicîndu-se unele date asupra lor în cursul expunerii rezultatelor. S-au folosit șoareci și șobolani albi, de ambele sexe, ținuți la post 12 sau 20 de ore înainte de a se lua în lucru. Tratarea animalelor s-a făcut cu o oră înainte de testări, substanțele fiind administrate în doză de 100 mg/kilocorp oral.

REZULTATE

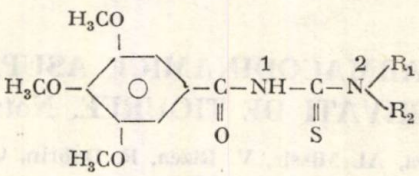
1. *Acțiune generală*

După administrarea substanțelor de cercetat în dozele de 100, 500 și 1 000 mg/kilocorp, oral, s-au urmărit, pe de-o parte, eventualele modificări de comportament ale animalelor și, pe de altă parte, mortalitatea după 72 de ore.

Nu s-a constatat nici o schimbare în activitatea spontană normală a şoarecilor, nici o modificare a consumului de hrană sau a greutăţii corporale pe parcursul a trei zile şi nu s-a produs nici o mortalitate. Compuşii testaţi au se pare o toxicitate acută scăzută.

Tabelul I

Structura substanţelor cercetate



Denumirea convenţională	R_1	R_2
MS_{37}	H	C_6H_4—Br (p)
MS_{38}	H	C_6H_4—F (p)
MS_{39}	H	C_6H_4 (CF_3) (m)
MS_{40}	H	α-naftil
MS_{41}	H	β-naftil
MS_{42}	H	alil
MS_{43}	R_1R_2=N	
MS_{44}	R_1R_2=N	
MS_{45}	R_1R_2=N	O

2. *Acţiuni asupra sistemului nervos central*

2.1. *Acţiunea tranchilizantă* s-a investigat prin folosirea: testului axului în rotaţie, a testului redresării şi a testului de evaziune. Substanţele cercetate nu influenţează capacitatea de menţinere a echilibrului pe tija care se roteşte, nu modifică tendinţa de părăsire a dispozitivului în care se plasează animalele tratate şi nici nu reduc posibilitatea de agăţare a şoarecilor pe un fir de sîrmă bine întins.

2.1.1. *Motilitatea spontană* a şoarecilor, urmărită cu ajutorul unui actograf simplu cu înscriere directă pe kimograf, a fost scăzută de compuşii studiaţi.

Exprimarea matematică a actogramelor s-a efectuat cu ajutorul unui dispozitiv, care transformă cantitatea de mişcare înscrisă, în valori ale intensităţii curentului dat de o fotocelulă intercalată între o sursă de lumină şi un galvanometru sensibil.

La fiecare lot de animale s-a calculat media valorilor de la determinarea iniţială şi apoi la înscrierile făcute după tratament la o oră şi la două ore, iar raportările s-au făcut la prima înregistrare, în tabelul II, fiind prezentate scările procentuale ale motilităţii şoarecilor.

Se constată că cele mai active au fost substanţele MS_{39}, MS_{40} şi MS_{42}, care au determinat reducerea motilităţii animalelor cu valori cuprinse între 42,40% şi 60,70%. Un efect mai moderat au compuşii MS_{45}, MS_{44}, MS_{38} şi MS_{43}. Mai puţin active au fost MS_{37}, MS_{41}.

2.1.2. *Asupra hipermotilității* produse de amfetamină substanțele studiate au efecte variabile. Cercetarea s-a efectuat ca și în testarea anterioară, administrarea amfetaminei făcîndu-se după o oră de la tratament iar motilitatea șoarecilor înscriindu-se la fiecare 15 minute, pînă la 60 de minute.

Tabelul II

Acțiunea substanțelor studiate asupra motilității șoarecilor

Substanța	Doza mg/kilocorp oral	Scăderea motilității spontane după:	
		1 oră %	2 ore %
MS_{37}	100	8,90	22,80
MS_{38}	100	23,40	47,40
MS_{39}	100	52,70	56,10
MS_{40}	100	48,00	52,90
MS_{41}	100	0,88	14,40
MS_{42}	100	42,40	60,70
MS_{43}	100	22,50	43,20
MS_{44}	100	19,80	41,40
MS_{45}	100	28,10	42,40

Substanțele MS_{40}, MS_{39} și MS_{37} au antagonizat efectul hipermotor produs de amfetamină, scăderea produsă de ele fiind cuprinsă între 54,70 și 108,72% (tabelul III). O acțiune mai redusă au avut compușii MS_{38} și MS_{42} ; slab efect a produs și MS_{43} iar substanțele MS_{41}, MS_{44} și MS_{45} împiedică acțiunea amfetaminei să se producă numai la 15 și 30 de minute de la administrare, după care se constată o hipermotilitate ce depășește pe cea de la lotul martor

Tabelul III

Acțiunea substanțelor cercetate asupra hipermotilității produse de amfetamină, 5 mg/kilocorp i.p.

Substanța	Doza mg/kilocorp oral	Scăderea % a hipermotilității față de martor			
		15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
MS_{37}	100	75,50	73,70	64,72	62,10
MS_{38}	100	41,90	28,01	44,02	5,70
MS_{39}	100	76,12	93,90	86,72	54,70
MS_{40}	100	78,06	93,20	108,72	78,50
MS_{41}	100	17,11	16,00	(+)23,08	(+)27,97
MS_{42}	100	41,90	31,05	44,02	8,75
MS_{43}	100	12,10	35,70	20,44	10,30
MS_{44}	100	27,60	29,90	(+)5,40	(+)28,08
MS_{45}	100	19,19	18,60	(+)2,67	(+)4,64

2.2. *Acțiunea anticonvulsivantă* s-a studiat față de convulsiile produse prin injectarea i.p. de pentetrazol 60 mg/kilocorp la o oră după tratarea șoarecilor cu substanțele de cercetat. Un lot de animale a primit fenobarbital 100 mg/kilocorp oral, iar alt lot a fost tratat cu soluție NaCl 0,9%—10 ml/kilocorp i.p.

Șoarecii martor au prezentat convulsii într-o proporție de 50%. Animalele tratate cu fenobarbital au fost protejate 100%, iar substanțele MS_{43} și MS_{44} au asigurat o protecție de 80% șoarecilor din loturile

respective. Numai 60% din animale au fost protejate după tratarea cu substanțele MS_{37}, MS_{38}, MS_{41}, MS_{42} și au fost fără efect compușii MS_{39}. MS_{40} și MS_{45}.

2.3. *Acțiunea analgezică* s-a testat prin aplicarea unui stimul chimic, soluție diluată de acid acetic injectată i.p., cu notarea numărului de contorsiuni apărute în decursul a 10 minute. Tratamentul

Tabelul IV

Acțiunea analgezică a substanțelor cercetate și aminofenazonei față de stimulare chimică

Substanța	Număr mediu de contorsiuni/șoarece	Scădere % față de martori
— — —	45,30	— — —
MS_{37}	50,60	10,37
MS_{38}	42,40	6,40
MS_{39}	41,60	8,16
MS_{40}	33,60	25,83
MS_{41}	31,40	32,54
MS_{42}	22,40	50,55
MS_{43}	39,00	13,90
MS_{44}	43,00	5,07
MS_{45}	36,00	20,53
Aminofenazona	19,40	57,50

cu substanțele de cercetat și aminofenazonă, în doză de 100 mg/kilocorp oral, s-a făcut cu o oră înaintea agentului algogen (6, 9).

Șoarecii din lotul martor au avut în medie 45,30 contorsiuni/animal. Substanțele cercetate au produs efect analgezic moderat, cea mai activă MS_{42} a redus cu 50,55% numărul de contorsiuni, dar față de aminofenazonă este mai puțin eficace. Un efect și mai slab au produs MS_{41}, MS_{40} și MS_{45}, ale căror scăderi sînt cuprinse între 20,53% și 32,54%. Restul compușilor sînt practic inactivi (tabelul IV).

2.4. *Acțiunea asupra temperaturii normale* a șoarecilor s-a determinat prin utilizarea unui aparat R.T.F. cu un termocuplu ce se aplică bucal animalelor și se citește temperatura pe un galvanometru gradat în zecimi de grade Celsius.

S-a măsurat temperatura animalelor din fiecare lot înainte și după tratament la o oră, două ore și trei ore. Față de șoarecii din lotul martor, nici una din substanțele testate n-a produs scăderi semnificative din punct de vedere statistic.

2.5. *Influența asupra somnului indus de tiopental* s-a determinat la șoareci, tratați cu o oră înainte cu substanțele de cercetat, cărora li s-a injectat barbituricul în doză de 50 mg/kilocorp i.p. și li s-a măsurat durata somnului. La lotul martor animalele au dormit în medie 21 de minute $\pm$ 2,21. Substanțele MS_{45}, MS_{41}, MS_{43}, MS_{42} și MS_{44} au potențat somnul barbituric cu valori cuprinse între 74,28% și 43,81%. Compusul MS_{38} nu modifică practic efectul tiopentalului iar restul produșilor diminuează acțiunea hipnotică a acestuia (tabelul V).

3. *Acțiuni asupra tubului digestiv*

În cadrul acestor studii s-a investigat numai influența asupra tranzitului intestinal normal și stimulat, reluarea testărilor urmînd a se

face pentru acei compuşi care se dovedesc interesanţi prin toate cercetările efectuate.

3.1. *Acţiunea asupra tranzitului normal* s-a studiat pe şoareci ţinuţi la post 20 ore, la care după administrarea substanţelor de cercetat în doză de 100 mg/kilocorp oral şi a papaverinei 10 mg/kilo-

Tabelul V

Acţiunea substanţelor cercetate asupra somnului indus de tiopental

Substanţa	Durata medie (în minute) a somnului barbituric ± e	Efect % faţă de martori	
		Scădere	Creştere
— — —	21,00 ± 2,21	— — —	— — —
MS_{37}	16,40 ± 4,16	21,90	
MS_{38}	21,40 ± 3,85		1,90
MS_{39}	17,60 ± 3,47	16,19	
MS_{40}	18,00 ± 3,52	14,20	
MS_{41}	33,00 ± 4,62		57,14
MS_{42}	30,40 ± 3,29		44,76
MS_{43}	31,00 ± 3,51		47,61
MS_{44}	30,20 ± 3,23		43,81
MS_{45}	36,60 ± 2,35		74,28

corporal, la 45 minute li se introduce cu sonda intragastric 0,2 ml suspensie de cărbune 5% fiecărui animal din lot.

La 15 minute după ultimul tratament se sacrifică şoarecii cu cloroform, li se excizează intestinul subţire cu stomac şi cec şi se măsoară lungimea lui (L) şi distanţa parcursă de pulberea inertă (A).

Aplicînd formula : $d\% = \frac{A \times 100}{L}$ se află distanţa străbătută de cărbune şi, respectiv, viteza de parcurgere a intestinului de către conţinutul intestinal.

La animalele martor, distanţa medie străbătută de cărbune a fost de 57,86% din lungimea intestinului. Substanţele de cercetat au diminuat tranzitul intestinal, cea mai activă fiind MS_{39} care a redus cu 36,97% viteza de deplasare a pulberii inerte, valoare care se apropie de cea obţinută la şoarecii trataţi cu papaverină (tabelul VI). Efect mai scăzut au avut şi compuşii MS_{42}, MS_{40}, MS_{44}, MS_{45} şi MS_{41}. Practic fără acţiune sînt MS_{37}, MS_{43}, MS_{38}.

Tabelul VI

Acţiunea substanţelor cercetate asupra tranzitului intestinal normal

Substanţa	Distanţa medie străbătută de cărbune	Scădere % faţă de martori
MS_{37}	55,10	4,74
MS_{38}	53,13	8,17
MS_{39}	36,47	36,97
MS_{40}	43,44	24,95
MS_{41}	46,40	19,80
MS_{42}	40,90	29,31
MS_{43}	54,78	5,29
MS_{44}	44,20	23,63
MS_{45}	44,70	22,74
Papaverină	35,40	38,83
— — —	57,86	— — —

3.2. *Acţiunea asupra tranzitului intestinal stimulat* cu sulfat de magneziu s-a determinat în mod asemănător cu metoda anterior descrisă, folosindu-se o suspensie de cărbune 5% cu adaos de $MgSO_4$ în concentraţie de 15%.

Din tabelul VII se constată că substanţele de cercetat au efect redus sau sînt practic lipsite de influenţă asupra unui tranzit intestinal stimulat.

Tabelul VII

Acţiunea substanţelor cercetate asupra tranzitului intestinal stimulat cu sulfat de magneziu

Substanţa	Distanţa medie străbătută de cărbune	Scădere % faţă de martori
MS_{37}	85,78	7,11
MS_{38}	91,80	0
MS_{39}	92,92	0
MS_{40}	87,20	5,58
MS_{41}	78,68	14,80
MS_{42}	83,36	9,73
MS_{43}	80,12	13,24
MS_{44}	92,14	0
MS_{45}	89,57	3,01
Papaverina	50,48	45,34
— — —	92,35	— — —

4. *Efecte metabolice*

4.1. *Acţiunea asupra glicemiei* s-a cercetat folosindu-se 10 loturi de şobolani albi, masculi, ţinuţi la post 18 ore înainte de a se lua în lucru, cărora li s-au administrat substanţele de studiat în doză de 100 mg/kilocorp oral şi s-au sacrificat după o oră. S-a colectat sîngele şi, prin centrifugare, s-a separat serul clar. Dozarea glucozei din sînge s-a efectuat colorimetric (metoda cu orto-toludină).

Animalele din lotul martor au avut valoarea medie a glicemiei egală cu 90,2 mg/100 ml ser. Substanţele cercetate au influenţat diferit conţinutul seric în glucoză. Astfel, compuşii MS_{37}, MS_{38} şi MS_{39} au produs creşterea glicemiei cu 28,60%, cu 28,16% şi, respectiv, cu 7,32% (tabelul VIII). Substanţele MS_{40}, MS_{41}, MS_{42}, MS_{44} şi MS_{45} au scăzut glicemia, dar cu valori sub 10%, iar produsul MS_{43} nu antrenează nici un efect.

Tabelul VIII

Acţiunea substanţelor cercetate asupra glicemiei

Substanţa	Valoarea medie a glicemiei (mg/100 ml ser)	Efect %	
		Creştere	Scădere
MS_{37}	116 3,4	28,60	
MS_{38}	115,6 3,5	29,16	
MS_{39}	96,8 5,8	7,32	
MS_{40}	86,4 0,31		4,20
MS_{41}	81,4 3,60		9,76
MS_{42}	83,2 1,91		7,76
MS_{43}	91,4 0,11	0	0
MS_{44}	83,2 1,91		7,76
MS_{45}	83,4 1,80		7,54
— — —	90,2 1,50	— — —	— — —

4.2. *Acţiunea asupra colesterolemiei* s-a efectuat paralel cu testarea anterioară, folosindu-se un singur reactiv, format din acid sulfosalicilic dizolvat în acid acetic şi anhidridă acetică, cu adaos de acid sulfuric concentrat, din care se pipetează 2,5 ml peste 0,1 ml ser (1, 4).

Valoarea medie a colesterolului seric total la animalele martor a fost egală cu 220 mg/100 ml ser, întrucît s-au luat în lucru şobolani a căror greutate corporală a fost peste 200 g. Tratarea cu substanţele de cercetat a produs la toate loturile scăderi diferite ale colesterolemiei (tabelul IX). Cele mai active au fost substanţele MS_{44}, MS_{45} şi MS_{40} la care reducerile au valorile 27,57%, 25,95% şi respectiv 25,05%. Compuşii MS_{39}, MS_{42} şi MS_{43} diminuează colesterolul seric total, cu procente cuprinse între 18,74 şi 21,62, mai puţin activi au fost MS_{41}, MS_{37} şi MS_{38}.

Tabelul IX

Acţiunea substanţelor cercetate asupra colesterolemiei

Substanţa	Valoarea medie a colesterolemiei (mg/100 ml ser)	Scădere %
MS_{37}	185 ±18,80	16,60
MS_{38}	197 ±19,60	11,26
MS_{39}	174 ±13,42	21,60
MS_{40}	166,4±20,29	25,05
MS_{41}	192,4±20,19	13,33
MS_{42}	179,2± 8,14	19,28
MS_{43}	180,4±12,35	18,74
MS_{44}	160,8±11,14	28,57
MS_{45}	164,4±13,83	25,95
— — —	220 ±23,60	— — —

4.3. *Acţiunea asupra metabolismului* bazal la şobolan s-a determinat cu ajutorul unui aparat care măsoară cantitatea de CO_2 expirată de animal/kilocorp/o oră. La fiecare lot de animale s-a măsurat metabolismul bazal înainte şi după aplicarea tratamentului, la o oră şi la două ore, calculîndu-se modificările apărute faţă de valoarea iniţială. Ca substanţă etalon s-a folosit metil-tiouracilul, comprimate a 0,05 g produse de Întreprinderea de medicamente „Terapia", administrat în doză de 100 mg/kilocorp oral, ca şi substanţele de cercetat.

Din tabelul X se observă că substanţele MS_{43} şi MS_{44} au produs efectul de scădere a metabolismului bazal la şobolan cel mai marcat, dar care faţă de substanţa etalon este mai redus cu 31,15% şi respectiv cu 27,21%.

Compuşii MS_{37}, MS_{42}, MS_{39} şi MS_{40} diminuează în medie pe oră activitatea metabolică a animalelor, cu valori cuprinse între 25,37% şi 20,54%. Acţiune mai slabă produc MS_{45}, MS_{38} şi MS_{41}.

DISCUŢII

Cele nouă substanţe cercetate se pot împărţi în două grupe, după substituenţii grefaţi la azotul tioureic N^2 şi anume primii şase compuşi au acest atom monosubstituit, pe cînd ultimele substanţe (MS_{43}, MS_{44} şi MS_{45}) au atomul de azot inclus într-un ciclu pirolidinic, piperidinic sau morfolinic. Activitatea lor asupra sistemului nervos central este

în general moderată, cu excepția influenței asupra somnului indus prin tiopental, care este potențat mai ales de substanțele din cea de-a doua grupă. În comparație cu efectul produs de alte tioreide din această serie, efectul acestor compuși este totuși destul de slab (7, 8).

Substanțele studiate nu modifică tranzitul intestinal normal sau stimulat și nici nu influențează semnificativ glicemia.

Tabelul X

Acțiunea substanțelor cercetate și a metil-tiouracilului asupra metabolismului bazal la șobolan

Substanța	Scăderea metabolismului bazal		Scădere medie/oră
	După o oră	După 2 ore	
MS_{37}	29,49	21,26	25,37
MS_{38}	26,80	0	13,40
MS_{39}	19,04	22,04	20,54
MS_{40}	24,68	16,42	20,55
MS_{41}	17,66	0	8,83
MS_{42}	27,77	20,81	24,29
MS_{43}	33,18	29,13	31,15
MS_{44}	28,70	25,73	27,21
MS_{45}	18,03	13,50	15,76
Metil-tiouracil	44,33	54,78	49,53

Colesterolemia este însă diminuată la animalele tratate cu tipureidele folosite ; la fel, dintre cele mai active se dovedesc a fi tot substanțe din cea de a doua grupă (MS_{44} și MS_{45}), alături de ele plasîndu-se și MS_{40} și MS_{39}, din prima grupă. Mecanismul lor de acțiune ar putea fi legat de intervenția în lanțurile metabolice cu rol în sinteza sau eliminarea colesterolului.

Toate tioureidele experimentate scad metabolismul bazal la șobolan. Intensitatea efectului lor este inferioară metil-tiouracilului, luat ca etalon pentru această acțiune. Cel mai activ dintre compuși, MS_{43}, reduce în medie pe oră cantitatea de CO_2 eliminată de animale cu 31,15%, față de substanța etalon, care produce o scădere medie de 49,53%. Dar, avînd o toxicitate acută scăzută, substanța ar putea să fie interesantă pentru terapeutică.

IN CONCLUZIE

— Cei nouă derivați de tiouree ai acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic au o toxicitate acută scăzută, produc efecte inhibitoare reduse asupra S.N.C., nu influențează tranzitul intestinal normal și stimulat și nu modifică glicemia.

— Substanțele diminuează colesterolemia și scad metabolismul bazal, la șobolan.

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A., MISSIR AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, *26*, 1, 45.
2. CRISTEA E., MISSIR AL., CONSTANTINESCU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, 26, 4, 245.

3. CRISTEA E., MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR M. — *Farmacia (Buc.)*, 1979, 27, 2, 91—98.
4. CRISTEA E., MISSIR AL. — Simpozionul de farmacodinamie, Timişoara, aprilie 1979, p. 138.
5. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1977.
6. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU I., CRISTEA A. — Farmacodinamie, lucrări practice, litografia I.M.F. Bucureşti, 1978.
7. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, *25*, 2, 123.
8. MISSIR AL., ZOTTA V., NEACŞU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, *26*, 3, 183.
9. TURNER R. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, Londra, 1965.

Articol intrat în redacţie la 13.IX.1979

Indicele de clasificare: 615.789.

SUMMARY

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, R. Dobrin, C. Georgescu — PHARMACODYNAMIC STUDY OF SOME NEW THIOUREA DERIVATIVES. NOTE V

A study was carried out on 9 new compounds of the N-substituted 3, 4, 5-trimetoxybenzoil-thioureid series. The results showed low acute toxicity, moderate depressing effects on the central nervous system and slight influence on normal and stimulated intestinal transit.

There was no change in glycemia tested in the rat, but a significant decrease of cholesterolemia and basal metabolism, suggesting the interest of further investigations in this connection.

РЕЗЮМЕ

Елена Кристя, А. Миссир, В. Риза, Р. Добрин, К. Джорджеску — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ. СООБЩЕНИЕ V.

Авторы исследовали 9 новых производных ряда N-замещенных 3, 4, 5-триметоксибензоил тиуреидов, причем была установлена острая их сниженная токсичность, умеренное подавлчющее действие на центральную нервную систему и слабое их влияние на нормальный и стимулированный кишечный транзит.

Исследованные производные не вызывают изменение гликемии у крыс, но значительно снижают холестеринемию и основной метаболизм животных, что представляет интерес для будущих исследований.

RECENZII

ANALYSIS OF STEROID HORMONE DRUGS (ANALIZA HORMONILOR STEROIZI FOLOSIŢI CA MEDICAMENTE)

S. Görög, Gy. Szász

Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1978, 426 pag., 62 fig., 42 tabele

Dezvoltarea crescîndă din punct de vedere farmaceutic a folosirii hormonilor steroizi, în ultimii 25 de ani, este motivul principal care a impus întocmirea acestei lucrări privind proprietăţile fizico-chimice şi analitice ale hormonilor steroizi utilizaţi ca medicamente. Bogatul material este repartizat în 9 capitole.

Capitolele 1—3 cuprind cunoștințele de bază asupra hormonilor steroizi din punct de vedere chimic, farmacologic și istoric, atît de necesare analiștilor, care se ocupă cu această clasă de compuși.

Capitolele 4 și 5 descriu metodele cromatografice și gazcromatografice ca metode fundamentale pentru analizele calitative și cantitative ale steroizilor. În continuare (cap. 6) sînt prezentate toate metodele cunoscute pentru analiza steroizilor și se face o expunere amănunțită a analizelor cantitative (cap. 7), întregul material fiind clasificat pe baza grupărilor funcționale ale acestor produși.

Capitolul 8 prezintă discutarea analizei cantitative din forme farmaceutice, pe baza clasificării farmacologice.

Capitolul 9 cuprinde o privire succintă asupra analizei celor mai importante materii prime necesare pentru semisinteza steroizilor. Fiecare capitol se încheie cu bibliografia consultată.

În patrea finală este inclus indexul autorilor și al problemelor.

Cartea se adresează în special celor care lucrează în laboratoare de control al calității din industria farmaceutică, biochimiștilor, analiștilor și farmaciștilor în general.

I. Popa

(INFUSIONSLÖSUNGEN, TECHNISCHE PROBLEME IN DER HERSTELLUNG UND ANWEMDUNG). PERFUZII. PROBLEME TEHNICE PENTRU PREPARAREA ȘI FOLOSIREA LOR

F. W. Ahnefeld, H. Bergmann, C. Burri, W. Dick, M. Halmágyi, E. Rügheimer

Ed. Springer, Berlin, 1977, 240 pag., 59 fig., 14 tabele

În cadrul colecției „Klinische Anästhesuologie und intensivtherapie" a apărut cel de al 14-lea volum cu titulatura menționată. El cuprinde o serie de capitole semnate de către specialiști din învățămînt și industrie.

În cadrul problemelor abordate, se pot sublinia regulile pentru prepararea și asigurarea calității perfuziilor și a sterilității lor, a materialelor de ambalaj corespunzătoare, a depistării prezenței impurităților și a sistematizării terapiei cu soluții perfuzabile.

O serie de relatări sînt axate pe problemele tehnicii preparării și utilizării soluțiilor și, în continuare, pe complicațiile (infecții) care pot surveni. Sînt prezentate unele indicații și norme, precum sistemele de filtrare, tehnica folosirii soluțiilor în anestezie, în medicina internă, în pediatrie și în terapia intensivă.

În cadrul unei alte discuții sînt cuprinse problemele folosirii soluțiilor în clinică și a microfiltrelor la transfuziile de sînge.

Problematica abordată prezintă interes atît pentru farmaciștii din oficină și din industrie, care se ocupă de prepararea soluțiilor perfuzabile, cît și pentru medici, în ceea ce privește folosirea acestor soluții în clinică.

I. Popa

Contribuţii la toxicologia industrială. Dozarea titrimetrică a metanolului * precum şi a acizilor formic şi acetic ** din aer

I. Popa, Rodica Gheorghiu şi C. Bogdan

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT

În articol sînt amintite condiţiile de aplicare a metodei Cordebard, modificată (nitrocromică), pentru dozarea metanolului din aer.

Sînt prezentate condiţiile optime pentru determinarea titrimetrică a amestecurilor de acid formic şi acetic din aer.

Toxicologie industrială

Pentru determinarea noxelor din încăperile de lucru, toxicologia industrială a început să facă apel la metode de determinare cantitative simple, rapide şi reproductibile.

În lucrare ne referim la determinarea metanolului şi a unor acizi alifatici inferiori.

S-a pus problema dacă aceiaşi reactivi utilizaţi pentru dozarea etanolului prin metoda Cordebard (1) modificată de către Banciu şi Droc (2), oficializată în ţara noastră, pot servi la determinarea metanolului şi în ce condiţii.

A doua problemă este ridicată de prezenţa în amestec a doi acizi, formic şi acetic, pentru ca fiecare component să poată fi determinat în aceeaşi probă de analizat.

MATERIAL ŞI METODĂ

I. *Determinarea metanolului.* Metoda se bazează pe oxidarea metanolului cu dicromat de potasiu în mediu azotic, după care excesul de oxidant este titrat iodometric. Au loc reacţiile următoare : $K_2Cr_2O_7 + CH_3OH + 8\ HNO_3 = 2\ Cr(NO_3)_3 + 2\ KNO_3 + CO_2 + 6\ H_2O$

$K_2Cr_2O_7 + 6\ KJ + 14\ HNO_3 = 2\ Cr(NO_3)_3 + 8\ KNO_3 + 3\ J_2 + 7\ H_2O$

$J_2 + Na_2S_2O_3 = 2\ NAJ + Na_2S_4O_6$

REACTIVI NECESARI

1. Soluţie dicromat de potasiu N/6,9 ; se dizolvă 7,1065 g substanţă uscată în 1 000 ml apă distilată. Din această soluţie 3 ml corespund la 10 ml dicromat de potasiu N/23.

* În colaborare cu Rodica Gheorghiu.

** În colaborare cu C. Bogdan.

2. Acid azotic d = 1,40—1,42.

3. Soluţie de iodură de potasiu 2%, proaspăt preparată.

4. Soluţie de tiosulfat de sodiu N/23. Se dizolvă 11 g $Na_2S_2O_3 . 5 H_2O$ la un litru de apă distilată, proaspăt fiartă şi răcită, după care se adaugă 0,10 g carbonat de sodiu anhidru. Verificarea titrului are loc după cîteva zile ; la 3 ml dicromat de potasiu N/6,9, măsuraţi cu o microbiuretă, se adaugă 5 ml apă distilată, 4 ml acid azotic, apoi 20 ml iodură de potasiu 2% După 2—3 minute se titrează iodul pus în libertate cu soluţia de tiosulfat de sodiu N/23 în prezenţa amidonului (sau alcool polivinilic 10%). F = 10:n, în care 10 este numărul de ml dicromat de potasiu N/23 corespunzători la 3 ml soluţie N/6,9, iar n reprezintă numărul de ml de tiosulfat N/23 consumaţi la titrarea iodului.

5. Soluţie de amidon 1%.

Tehnica determinării. Într-un impinger se aduc 20 ml apă distilată şi se absoarbe aerul de cercetat cu un debit de 0,3—0,4 l/minut. Pentru analiză se ia o alicotă parte. La proba de 5 ml, sau completată la 5 ml cu apă se adaugă 3 ml dicromat de potasiu N/6,9 şi 4 ml acid azotic, după care se încălzeşte 15 minute pe baia de apă. După răcire se adaugă 20 ml soluţie 2% iodură de potasiu şi se titrează iodul liberat cu soluţia de tiosulfat N/23, în prezenţa amidonului.

$$mg\ CH_3OH = (10—n) \cdot 0,2323$$

cifra 10 şi „n" au aceeaşi semnificaţie ca la indicaţiile pentru determinarea factorului soluţiei de tiosulfat.

În final se raportează cantitatea de metanol la volumul total de soluţie absorbantă şi a concentraţiei la m^3 de aer.

Redăm cîteva rezultate obţinute cu soluţia standard, de 1/100 metanol pur (tabelul I) :

Tabelul I

Sol. 1% CH_3OH ml	mg metanol în probă	Cantitatea găsită (mg)	Diferenţa
0,5	0,5	0,505	+0,005
1,0	1,0	1,018	+0,018
1,5	1,5	1,530	+0,030
2,0	2,0	2,020	+0,020

Proba de analizat nu trebuie să conţină mai mult de 2 mg metanol, deoarece cei 10 ml de dicromat de potasiu N/23 oxidează 2,323 mg din acest alcool.

II. *Determinarea acizilor formic şi acetic.* Recoltarea probelor de aer are loc în aceleaşi condiţii ca la metanol. Pentru analiză se iau în lucru 5 ml soluţie.

Metoda indicată de P. Fuchs (3) constă în determinarea aciditătii totale şi apoi, în aceeaşi probă, a formiatului de sodiu. După neutralizare cu hidroxid de sodiu 0,1 N (microbiuretă de 10 ml) a probei de analizat, în prezenţa fenolftaleinei, se adaugă un exces de soluţie saturată de clorură mercurică şi puţin acetat de sodiu, după care se încăl-

zește 15 minute pe baia de apă și acidul clorhidric rezultat, conform reacției :

$$H—COOH+HgCl_2=NaCl+HgCl+HCl+CO_2$$

se titrează cu hidroxidul de sodiu 0,1 N pînă la apariția unei colorații galbene.

Deoarece această colorație — rezultat al formării oxidului galben de mercur — nu poate fi bine sesizată, am adus o modificare acestei tehnici, înlăturînd folosirea acetatului de sodiu și utilizarea indicatorului roșu de clorfenol.

După determinarea acidității totale din proba de analizat (5 ml), pentru care se consumă X ml NaOH 0,1 N, se adaugă soluție 6% de clorură mercurică în exces și se încălzește 15 minute pe baia de apă. După răcire se adaugă 2 picături soluție hidroalcoolică 0,1% de roșu de clorfenol, (viraji la pH 7 pentru evitarea formării oxidului de mercur) și se titrează cu soluția alcalină (Y ml) pînă la apariția bruscă a unei colorații violacee.

Experimentările au arătat că există același consum de soluție alcalină la titrarea acidului formic, ca și a formiatului.

La titrarea acidității libere :

1 ml NaOH 0,1 N = 0,0046 g H-COOH
= 0,006 g CH_3COOH

Pentru acidul formic : Y ml NaOH 0,1 N. 0,0046 = g H-COOH.

Pentru acidul acetic : (X ml — Y ml) NaOH 0,1 N. 0,006 = g acid acetic.

În final se raportează cantitățile de fiecare acid la volumul total de soluție absorbantă și a concentrațiilor lor la m^3 de aer.

CONCLUZII

Din cuprinsul lucrării se desprind următoarele :

1. Determinarea metanolului se poate efectua prin metoda Cordebard modificată, cu condiția încălzirii soluției, pentru o oxidare totală.

2. Dozarea unui amestec de acid formic și acid acetic poate fi realizată determinînd aciditatea totală și apoi dozarea acidității (HCl) rezultată în urma oxidării formiatului alcalin, la cald, cu ajutorul clorurii mercurice.

Folosirea indicatorului roșu de clorfenol permite obținerea unui viraj net în cea de-a doua fază a titrării formiatului, reprezentînd un avantaj practic față de metoda originală.

BIBLIOGRAFIE

1. CORDEBARD H. — Teză de doctorat în farmacie, Nancy, 1922.

2. BANCIU D., DROC I. — Citați de I. POPA și T. STAN în : Lucrări practice de toxicologie, Ed. I.M.F. — București, 1972.

3. FUCHS P. — *Z. Anal. Chem.*, 1929, *78*, 125.

Articol intrat în redacție la 27.IX.1979

Indicele de clasificare : 615.9—057

SUMMARY

I. Popa, Rodica Gheorghiu, C. Bogdan — CONTRIBUTION TO INDUSTRIAL TOXICOLOGY, TITRIMETRIC DETERMINATION OF METHANOL, FORMIC AND ACETIC ACIDS IN THE AIR.

The authors review the conditions in which the modified Cordebard method (nitrochromic) is applied for the determination of methanol in the air, as well as the optimal conditions for titrimetric determination of formic and acetic acid mixtures in the air.

РЕЗЮМЕ

И. Попа, Родика Георгиу, К. Богдан — ИЗ ОБЛАСТИ ПРОМЫШЛЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ. ТИТРОМЕТРИЧЕСКОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАНОЛА, А ТАКЖЕ МУРАВЬИНОЙ И СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ВОЗДУХЕ

В статье приводятся условия применения видо-измененного метода Кордебарда (нитрохромного) — для количественного определения содержания метанола в воздухе.

Перечисляются оптимальные условия для титрометрического определения смеси муравьиной и уксусной кислоты в воздухе.

Determinarea spectrofotometrică a ionului Fe^{3+} cu esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-o-hidroxi-benzilfosfonic (n-BAHBF)

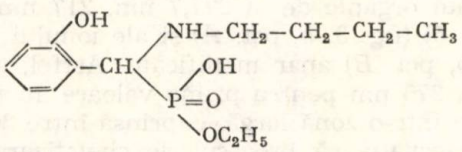
Gh. Zuchi

Laboratorul de chimie farmaceutică
(şeful disciplinei : prof. dr. doc. **V. Zotta**)

REZUMAT *Reactivul n-BAHBF formează cu ionul Fe^{3+}, la pH 2—3, un complex violet, solubil în apă şi alcool. S-au studiat spectrele în IR, RMN, UV ale reactivului şi ale complexului format de acesta cu Fe^{3+}, care au demonstrat participarea la procesul de complexare a grupării —OH fenolice. S-a instituit o metodă de dozare spectrofotometrică a ionului Fe^{3+} în domeniul de concentraţie de la 32,37 la 161,85 γ/ml ion metalic, calculul statistic arătînd o strînsă dependenţă între concentraţie şi densitate optică ($r = 1$). Constanta de instabilitate este $1{,}2 \cdot 10^{-9}$, iar raportul de combinare dintre ionul Fe^{3+} şi reactiv, de 1:3.*

Spectrofotometrie

În cadrul cercetărilor intreprinse în clasa compuşilor α-aminoalchilfosfonici sintetizaţi de autor (1), s-a luat în studiu reacţia de complexare dintre ionul Fe^{3+} şi esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic :



care prezintă o bună selectivitate, comparabilă cu aceea a reactivilor utilizaţi pentru dozarea acestui ion (2).

În lucrare se prezintă rezultatele obţinute la dozarea spectrofotometrică a Fe^{3+} cu esterul n-BAHBF, studiu completat cu date spectrale în IR, RMN, UV şi vizibil. S-a calculat raportul de combinare şi constanta de instabilitate a complexului n-BAHBF/Fe^{3+} care a fost obţinut prin concentrarea în vid a soluţiilor apoase.

REACTIVI ŞI APARATURĂ

Soluţie de reactiv n-BAHBF 2,5—10^{-2}M (în apă bidistilată) şi soluţie de ion Fe^{3+} (5.10^{-2}M), concentraţia ionului metalic fiind determinată complexonometric (3). Citirile s-au efectuat la un spectrofoto-

metru Specord UV—VIS cu înregistrare automată, în cuve de 1 cm (martor apă bidistilată).

Spectrul în RMN al reactivului n-BAHBF. Acest spectru confirmă structura moleculară a ligandului organic, întrucît semnalele obținute caracterizează protonii existenți în moleculă. Astfel, cei șapte protoni din radicalul butil sînt prezenți prin multipletul de la $\delta = 0{,}80—2{,}00$ ppm, iar la $\delta = 3{,}10$ ppm apare un triplet pentru protonii grupei metilenice din același radical legată de atomul de azot. Gruparea >CH—atașată atomului de fosfor este caracterizată prin dubletul de la $\delta = 4{,}75$ ppm (fig. 1). Compusul a fost solubilizat în apă deuterată, semnalul acesteia stabilindu-se la $\delta = 4{,}70$ ppm, iar înregistrarea s-a efectuat la un aparat Varian A—60 A (4).

Spectrele în IR. Determinările spectrale în IR s-au făcut prin metoda pastilării în bromură de potasiu la spectrofotometrul IR 75, pentru complex, și UR 10, pentru reactiv. Se constată micșorarea zonei de absorbție de la 3 300—2 000 cm^{-1} caracteristică puternicei asocieri dintre grupările —NH— și —OH existente în molecula ligandului (fig. 2 *a*). Prezența numai a unei grupări hidroxil din radicalul fosforic determină micșorarea acestei zone de al 3 300 cm^{-1} la 2 700 cm^{-1}. De asemenea, apare și o deplasare a vibrațiilor de valență și de deformare a grupării $—NH^{+}_{2}$ (ν 2 700—2 400 cm^{-1}, δ 1 620 cm^{-1}), ceea ce presupune o modificare a stării de amfion a reactivului (fig. 2 *b*). Celelalte grupări rămîn, în general, în aceleași limite (5).

Spectrele electronice. Reactivul n-BAHBF în soluție apoasă (4.10^{-4}M) prezintă o densitate optică maximă la 277,7 nm care se deplasează în mediu alcalin la 295,8 nm (fig. 3 a). Apar și două puncte izozbestice la 260 nm și 284 nm, datorate echilibrelor de disociere dintre formele acide și cele bazice care există în soluție. În soluții alcaline cu $M = 2.10^{-4}$ reactivul mai prezintă o densitate optică maximă la 239,2 nm (6).

În cazul complexului n-BAHBF/Fe^{3+} se constată că densitățile optice ale ligandului organic de la 277,7 nm, 217 nm și 203 nm (soluție $2{,}5.10^{-4}$ M ; pH 4—5) (fig. 3, *b*, pct. *A)* și ale ionului Fe^{3+} (soluție apoasă 4.10^{-4} M) (fig. 3 *b*, pct. *B)* apar modificate. Astfel, se produce o deplasare hipsocromă la 275 nm pentru prima valoare, în timp ce următoarele două sînt înglobate într-o zonă largă, cuprinsă între 200 și 240 nm. Acest fapt determină observația că procesul de chelatizare are loc cu precădere la hidroxilul fenolic, întrucît este afectată densitatea optică a acestuia (fig. 3 *b*, pct. *C).*

Variația densității optice a complexului n-BAHBF/Fe^{3+} în funcție de lungimea de undă, timp, pH și prezența ionilor străini. Prin structura sa electronică, ionul Fe^{3+} poate forma cu reactivul n-BAHBF un complex violet, solubil în apă și alcool cu o densitate optică maximă la 524 nm, pH-ul soluției fiind cuprins între 2 și 3. La alte valori de pH, complexul își schimbă culoarea de la violet, prin roșu-vișiniu la galben. Soluțiile sînt stabile pînă la 60 minute (fig. 4).

Această reacție de complexare este interferată de ionul Cu^{2+} în raport de un ion Fe^{3+} la cinci ioni Cu^{2+} și de ionul UO^{2+}_{2} în raport de 1:2, fapt constatat prin deplasarea densității optice către lungimile de undă caracteristice complecșilor formați cu ionul Cu^{2+} (7—12) și cu ionul UO^{2+}_{2} (13) (fig. 5).

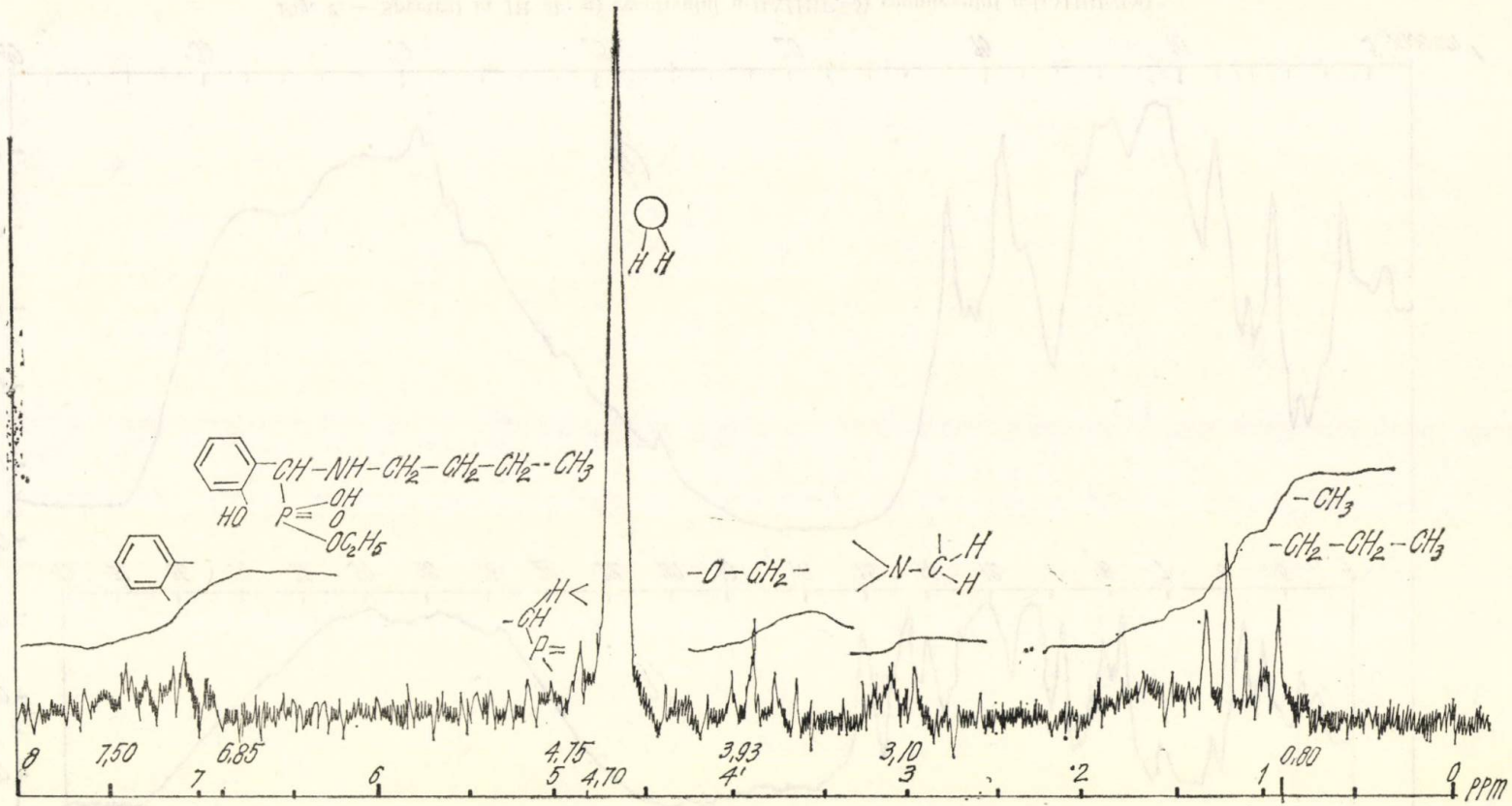


Fig. 1. — Spectrul în RMN al reactivului n-BAHBF.

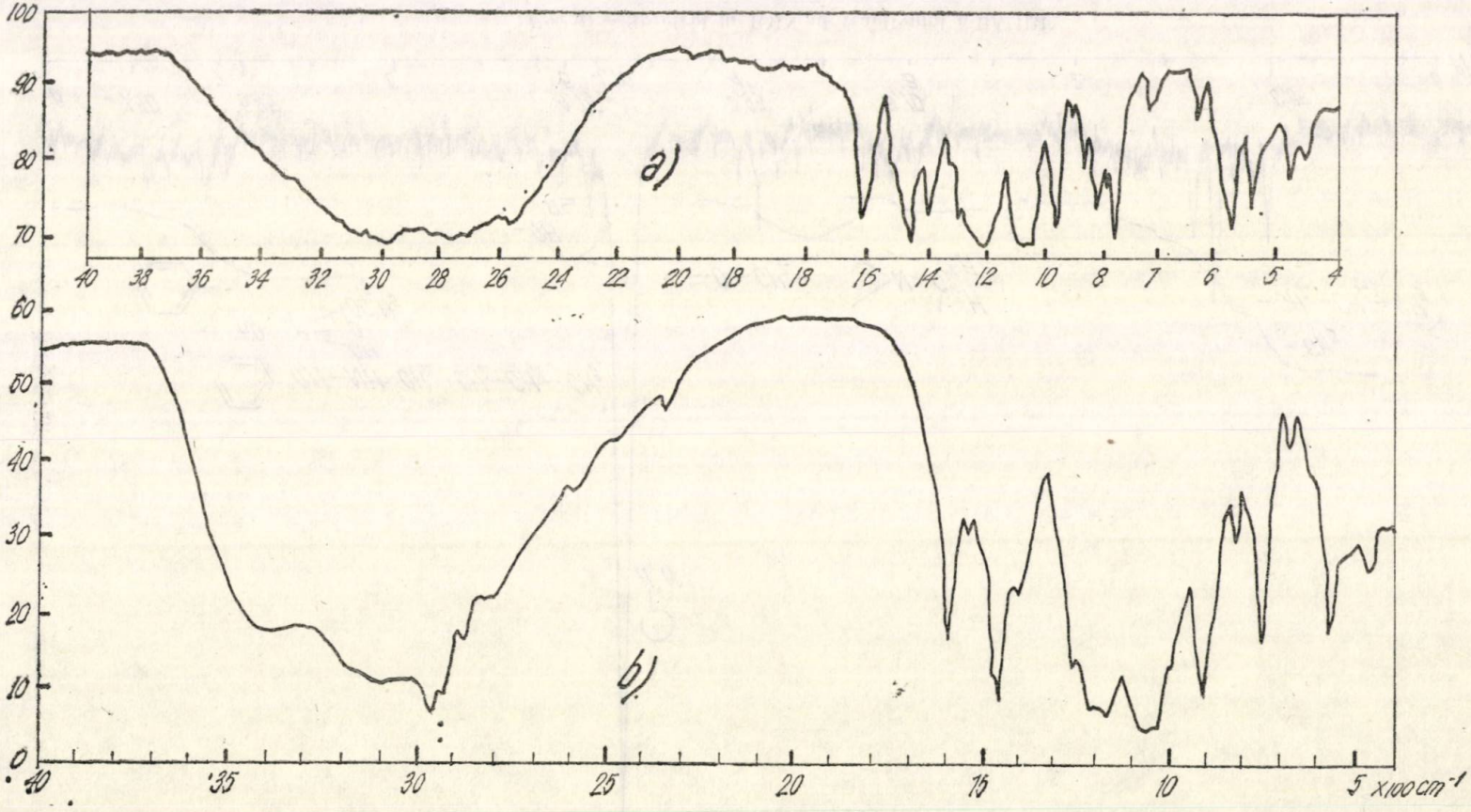
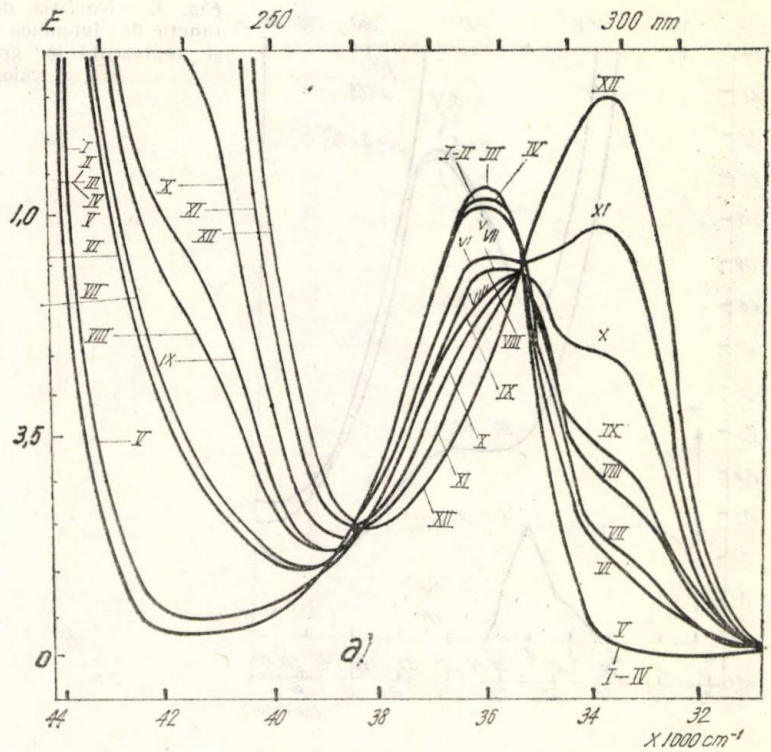


Fig. 2. — Spectrul în IR al: *a*) reactivului n-BAHBF, *b*) complexului n-BAHBF/Fe^{3+}.



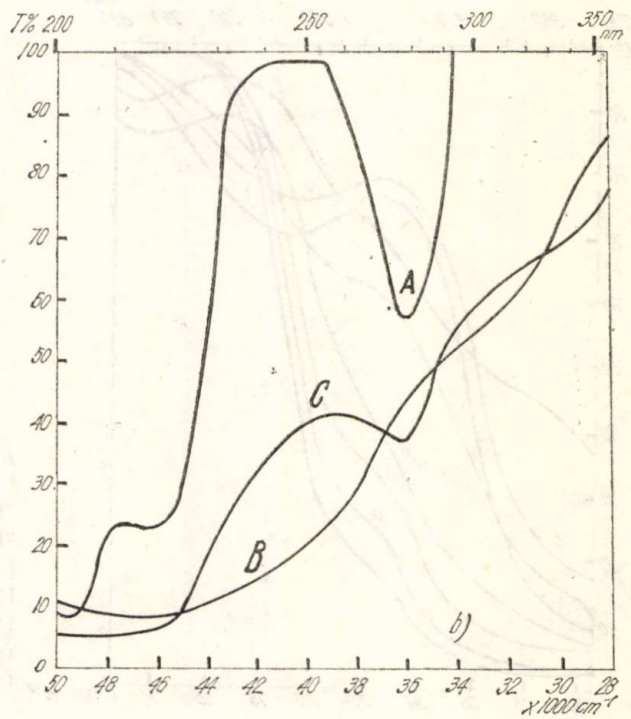


Fig. 3. — Spectrul în UV al : *a*) reactivului n-BAHBF în funcţie de pH (soluţie apoasă 4.10^{-4} M) : I) pH 2,20 ; II) pH 3,75 ; III) pH 4,35 ; IV) pH 6,20 ; V) pH 7,30 ; VI) pH 9,20 ; VII) pH 10,25 ; VIII) pH 10,95 ; IX) pH 11,40 ; X) pH 11,60 ; XI) pH 11,90 ; XII) pH 12,20. *b*) complexului n-NAHBF/Fe^{3+} : *A*) R-$2,5 \cdot 10^{-4}$ M ; *B*) Soluţie ion Fe^{3+} — 4.10^{-4}M ; *C*) Soluţie de complex obţinută din reactanţii menţionaţi la pct. *A* şi *B*.

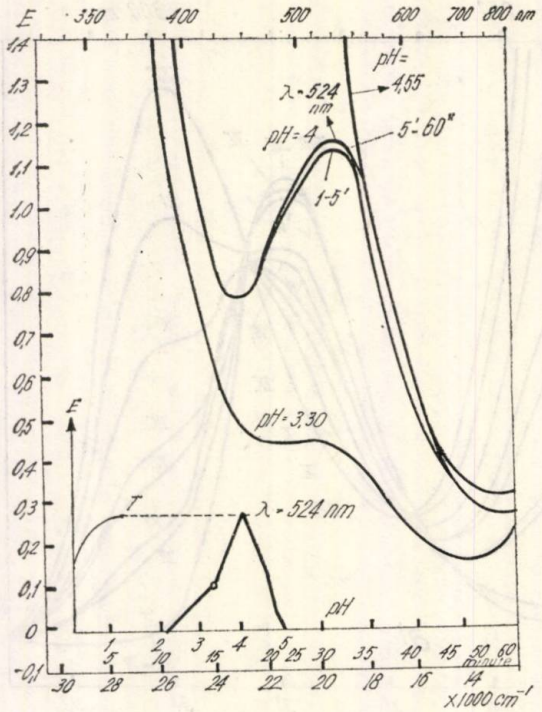


Fig. 4. — Variația densității optice în funcție de : lungimea de undă, timp, pH și reprezentările grafice ale acestor valori.

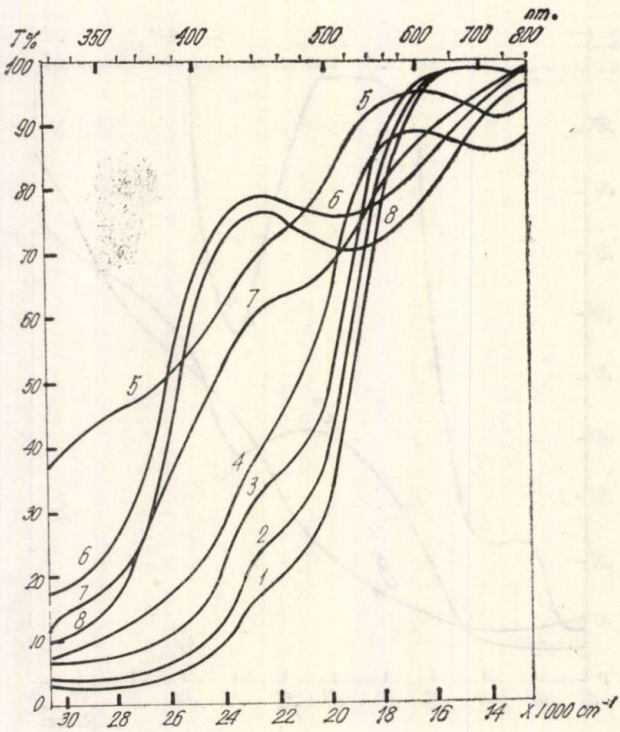


Fig. 5 — Variația densității optice în funcție de prezența ionilor străini : *1*) 0,5 ml UO_2^{2+} /0,5 ml Cu^{2+} ; *2*) 0,5 ml UO_2^{2+} /1 ml Cu^{2+} ; *3*) 0,5 ml UO_2^{2+} /1,5 ml Cu^{2+} ; *4*) 0,5 ml UO_2^{2+} /4 ml Cu^{2+} ; *5*) 0,25 ml UO_2^{2+} /6 ml Cu^{2+} ; *6*) 2 ml UO_2^{2+} /1 ml Fe^{3+} ; *7*) 3 ml UO_2^{2+} / 1 ml Fe^{+} ; *8*) 1 ml UO_2^{2+} /2 ml Fe^{3+}.

Curba de etalonare a ionului Fe^{3+}. Pentru verificarea legii Lambert-Beer se procedează în felul următor : se pipetează din soluţia ionului metalic ($5{,}833.10^{-3}$ M) volume de 1—5 ml, se adaugă 2 ml reactiv cu $C = 1{,}75.10^{-2}$ M şi se completează cu apă la 10 ml. Se fac citirile la pH-ul creat prin simpla amestecare a soluţiilor, la un spectrofotometru automat Specord UV—VIS, în cuve de 1 cm şi la lungimea de undă de 524 nm (martor apă bidistilată). Metoda permite determinarea ionului Fe^{3+} în concentraţie de 32,37 — 161,85 γ/ml ion (fig. 6).

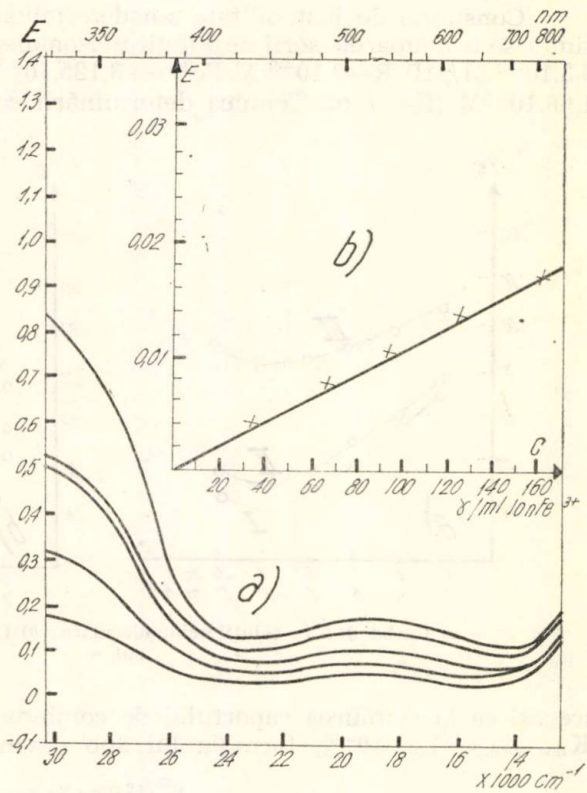


Fig. 6. — *a*) Verificarea legii Lambert-Beer ; *b*) reprezentarea grafică a spectrogramei.

Calculul statistic şi verificarea metodei s-au făcut după datele din literatură (14, 15), valoarea lui $r = 1$ şi ecuaţiile dreptelor de regresie :

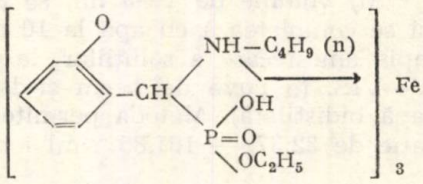
$$x = 1\,079{,}0081\ y - 21{,}58089$$

$$y = 0{,}0009267\ x + 0{,}020082$$

care demonstrează existenţa a două drepte care se confundă.

Determinarea raportului de combinare şi a constantei de instabilitate. Determinarea raportului de combinare s-a făcut prin metoda Job (16), lucrîndu-se cu următoarele serii de soluţii izomoleculare : 10^{-2} M, 8.10^{-3} M, $3{,}125.10^{-3}$ M. Se pipetează din soluţia de ligand volume de 5, 6, 7, 8, 9 şi, respectiv, 10 ml, peste care se adaugă 7, 6, 5, 4, 3 şi, respectiv, 2 ml din soluţia de ion metalic. Se constată că raportul de com-

binare este 1—3 (Fe^{3+}/R), pentru care se propune următoarea formulă (fig. 7 *a*).



Constanta de instabilitate s-a determinat prin aceeași metodă, folosindu-se următoarele serii de soluții neizomoleculare : I) R—10^{-2}M/Fe^{3+} — $3{,}3.10^{-3}$ M ; II) R—8.10^{-3} M/Fe^{3+} — $3{,}125.10^{-3}$ M ; III) 3 — 5.10^{-3}M/Fe^{3+}— $1{,}66.10^{-3}$M (fig. 7 *b*). Tehnica determinării constantei de instabilitate este

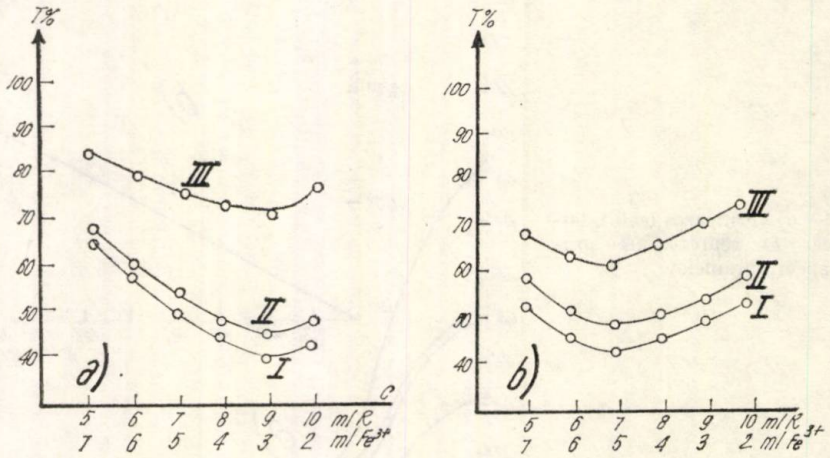


Fig. 7. — a) Curba Job în soluții echimoleculare ; *b)* Curba Job în soluții neechimoleculare.

aceeași ca la stabilirea raportului de combinare, iar cînd m = 1 și n = 3 ($K_{inst.\ med.} = 1{,}22.10^{-9}$), formula lui Job devine :

$$K_{inst.} = \frac{C_1^3 \cdot 1^2 [(p+3) \cdot x_{max} - 3]^4}{(p+1)^3 (3 - 4 \cdot x_{max})}$$

în care C_1 = concentrația molară a soluției de Fe^{3+} ;
C_2 = concentrația molară a soluției de ligand ;
m = coeficientul molar al soluției de Fe^{3+} ;
n = coeficientul molar al soluției de ligand ;
X_{max} = raportul dintre volumul soluției de ligand și volumul total al soluției cînd densitatea optică este maximă ;
p = raportul C_2/C_1.

CONCLUZII

Prin structura sa electronică, ionul Fe^{3+} are posibilitatea să complexeze cu reactivi organici ce conțin în molecula lor atomi de oxigen, sulf, azot, fosfor, cu care se poate lega atît prin legături ionice, cît și coordinative.

Această proprietate a fost folosită la determinarea spectrofotometrică a ionului Fe^{+3} cu esterul monoetilic al acidului n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (n-BAHBF), studiindu-se variația densității optice în funcție de : lungimea de undă, timp, pH, concentrație și prezența altor ioni.

Legea Lambert-Beer se aplică între concentrațiile 32,37 — 161,85γ/ml ion metalic, raportul de combinare fiind de 1:3 (Fe^{3+}/T), iar $K_{inst.\ med.} = 1{,}2.10^{-9}$.

Spectrele în IR, RMN și UV demonstrează structura moleculară a reactivului și modul de complexare, întrucît sînt afectate benzile de absorbție ale principalelor grupări ale ligandului [—OH, NH—, —P (O) OH], care pot participa la procesul de complexare.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 986.
2. POPA GR., MOLDOVEANU S. — Reactivi organici în chimia analitică, Ed. tehnică, București, 1969.
3. MORAIT GH. — Controlul analitic cantitativ al medicamentelor, Ed. medicală, București, 1977, p. 424.
4. ZUCHI GH., CHIRALEA F. — *Rev. Chim.*, 1977, *28*, 5, 472.
5. ZUCHI GH., — *Rev. Chim.*, 1977, *28*, 3, 290.
6. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1977, *28*, 6, 571.
7. MORAIT GH., ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1976, *27*, 3, 233.
8. ZUCHI GH., MORAIT GH. — Farm. (Buc.), 1977, *XXV*, 1, 37.
9. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 4, 346.
10. ZUCHI GH., OPRESCU C. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 6, 674.
11. ZUCHI GH. — *Rev. Roum. Chim.*, 1979, *24*, 3, 497.
12. ZUCHI GH., MOSANG C. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 3, 261.
13. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 1, 79.
14. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, Ed. tehnică, București, 486.
15. STEINBACH M. — Prelucrare statistică în medicină și biologie, Ed. Academiei R.P.R., 1961, p. 233.
16. JOB P. — *Ann. Chim.*, 1928, 9, 113.

Articol intrat în redacție la 3.VIII.1979

Indicele de clasificare : 545.822

SUMMMARY

Gh. Zuchi — SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF FE^{3+} ION WITH THE MONOETHYLIC ESTER OF α-N-BUTYLAMINO-O-HYDROXYBENZYL PHOSPHONIC (N-BAHBF) ACID

At pH 2—3, the reagent n-BAHBP forms with Fe^{3+} a violet complex soluble in water and alcohol. Study of the reagent and its complex with Fe^{3+} in infrared, ultraviolet and MNR light demonstrated participation of the —OH phenol group in the complexing process. A spectrophotometric method was developed for determining Fe^{3+} within the range of 32.37 to 161.85 γ metallic ion/ml, the statistical calculation showing a close dependence between concentration and optical density (r=1). The instability constant was $1{,}2\times10^{-9}$, and the combining ratio of Fe^{3+} to the reagent 1:3.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИОНА Fe^{3+} С ПРИМЕНЕНИЕМ МОНОЭТИЛОВОГО ЭСТЕРА АЛЬФА-Н-БУТИЛАМИНО-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ-ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (N-BAHBF)

Реактив «n-BAHBF» составляет с ионом Fe^{3+} при Рн 2—3, фиолетовый комплекс растворимый в воде и спирте.

Авторы исследовали спектры IR, RMN, UV реактива и комплекса составленного им с Fe^{3+}, доказавшего участие процесса комплексирования феноловой группы OH.

Авторы разработали ттод спектрофотометрического определения иона Fe^{3+} в области концентрации от 32,37 до 161,85 альфа/мл металлический ино, причем статистические вычисления указали на тесную зависимость на между концентрацией и оптической плотность (r=1).

Константа нестабильности $=1{,}2.10^{-9}$, а отношения сочетания между ионом Fe^{3+} и реактивом равняется 1:3.

RECENZIE

PLANT PHYSIOLOGY. MOLECULAR, BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL FUNDAMENTALS OF METABOLISM AND DEVELOPMENT (FIZIOLOGIA PLANTEI. BAZELE MOLECULARE, BIOCHIMICE ŞI FIZIOLOGICE ALE METABOLISMULUI ŞI DEZVOLTĂRII)

Dieter Hess,

Ed. Springer, Berlin, 1975, 333 pagini, 249 diagrame, scheme şi formule chimice

În dezvoltarea capitolelor privind fiziologia plantei, autorul ţine seama de ultimele noutăţi şi rezultate din domeniul biologiei şi al geneticii moleculare. Cartea, aşa cum se menţionează în prefaţă, se adresează celor care vor să se iniţieze în fiziologia plantelor, în care scop stilul ei este concis şi ştiinţific. Pentru o mai bună înţelegere a expunerii, lucrarea este ilustrată cu diagrame, scheme şi formule chimice.

Volumul axat pe temele corespunzătoare titlului, cuprinde capitole mari, ca : formarea caracterelor prin acizii nucleici prin prisma geneticii moleculare ; fotosinteza ; formarea de glucide, oxidarea biologică şi grăsimile. Alte capitole se referă la biosinteze de terpenoide, fenoli, aminoacizi, alcaloizi şi porfirine.

În continuare sînt prezentate probleme privind activitatea genelor, diviziunea celulară, formarea de seminţe şi fructe, germinarea, sistemul vascular şi formarea florilor.

În încheiere se găsesc bibliografia pe probleme, sursele ilustrărilor şi indexul de subiecte.

Cartea, prin conţinutul ei, se adresează farmaciştilor-botanişti, biologilor şi celor care se ocupă cu cultura plantelor.

I. Popa

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosforici. I. Studiul în IR al unor derivați azoici ai α-(N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil

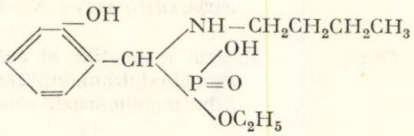
Gh. Zuchi, V. Zotta

Disciplina de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-au sintetizat 12 compuși noi azofosfonici, asupra cărora s-a efectuat un studiu spectral în IR. S-au pus în evidență benzile de vibrație caracteristice grupelor existente în molecula lor, confirmîndu-se pe această cale formulele de structură propuse. Zona cuprinsă între 3 450 și 3 000 cm^{-1} se atribuie asocierii puternice dintre grupele —NH— și —OH alcoolice sau fenolice. Structura amfionică se confirmă prin vibrațiile de valență ale grupei $—NH^+$ de la 2 700—2 400 cm^{-1}, asociate cu cele de deformare de la 1 620—1 570 cm^{-1}. S-au mai evidențiat grupele: —N=N— (1 580—1 500 cm^{-1}), -p-O-C-alchil (1 270—1 220 cm^{-1}) -P=O (979—950 cm^{-1} și de deformare de la 575—550 cm^{-1}), $—NO_2$ (ν asim. 1 530—1 539 cm^{-1} și ν sim. 1 365—1 325 cm^{-1}), —COOH (1 700—1 690 cm^{-1}), $—SO_2NH—$ (1 426—1 420 cm^{-1}).*

Acidum phosphoricum

În continuarea cercetărilor întreprinse de autori (1), în scopul sintetizării unor derivați azoici care să prezinte proprietăți complexante, de indicatori acido-bazici sau eventuală acțiune farmacodinamică, s-au sintetizat 12 compuși noi, folosindu-se drept radical fenolic esterul monocetilic al acidului α-N-n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (n-BAHBF).



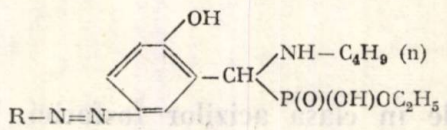
În această lucrare se discută spectrele în IR ale derivaților azoici care au în componenta aminică următorii constituenți : anlinina, o, m, p-hidroxianilina, o, m, p-nitroanilina, acizii 2, 3, 4-aminobenzoici, precum și sulfametină și sulfadimidină (tabelul I).

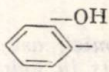
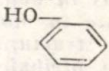
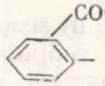
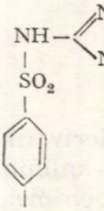
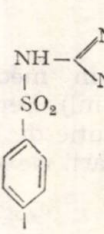
Sinteza compușilor azofosfonici

Componenții aminici (0,005 moli) se diazotează în mediu acid (HCl 2N), la 0°, cu o soluție de azotit de sodiu 2% (25 ml). Separat, se dizolvă 1,45 g (0,005 moli) reactiv n-BAHBF în 50 ml soluție de hidroxid de sodiu 2 N și, după răcire la 0°, se adaugă soluția sării de diazoniu

a aminelor respective. Se agită în continuare 30 minute pe baia de gheață și soluția filtrată se toarnă în 50 ml HCl 2 N. Precipitatele se filtrează, se spală cu cîte 10 ml apă distilată, de 4—5 ori, și se usucă la 135°.

Tabelul I



Nr.	R.	Denumirea
1		Esterul monoetilic a acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
2		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
3		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
4		E sterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
5		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
6		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
7		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
8		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
9		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
10		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
11		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p′-(5-metoxipirimidinil(2)-sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic
12		Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p′-(4,6-dimetilpirimidinil (2) sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic

Se recristalizează din acetonă, rezultînd, în general 1,00—1,10 g (Rdt = 70—80%), produşi coloraţi în brun-roşcat sau portocaliu, greu solubili în apă, insolubili în acizi şi solubili în alcool, acetonă, hidroxizi alcalini.

Spectrele IR. Spectrele acestor compuşi au fost înregistrate la spectrofotometrul IR-75, în domeniul 4 000—400 cm^{-1}, în stare solidă, folosind metoda pastilării în bromură de potasiu.

Atribuirea benzilor de vibraţie pentru grupele funcţionale s-a făcut în raport cu datele din literatura de specialitate [2—6] şi în comparaţie cu cele ale reactivului n-BAHBF, compuşii noi mai păstrează starea de amfioni, ce se evidenţiază prin prezenţa vibraţiilor de valenţă ale grupei $—NH^+$ de la 2 700—2 400 cm^{-1}, corelate cu cele de deformare de la 1 620—1 570 cm^{-1} [7].

La toţi compuşii se observă un număr larg cuprins între 3 450—3 000 cm^{-1} care reprezintă o asociere pronunţată între grupele —NH— şi —OH alcoolice sau fenolice. Această zonă largă este mai pronunţată la compuşii care prezintă în poziţiile *orto* sau *para* un substituent cu efect —I, care poate produce o conjugare p-π.

Domeniul caracteristic grupării N = N este prezent la toţi compuşii studiaţi între 1 580—1 500 cm^{-1}, benzile de absorbţie prezentînd intensităţi diferite. Banda nu este întotdeauna semnificativă, întrucît în aceeaşi zonă se află şi benzile datorate vibraţiilor de inel benzenic, cu care se formează zone mai largi.

Grupei —P—O—C—alchil i se pot atribui vibraţiile de valenţă de la 1 270—1 220 cm^{-1} coroborate cu cele de la 1 080—1 000 cm^{-1} [8, 9], domeniu ce se suprapune vibraţiilor de valenţă ale grupei -P = O, cu excepţia benzilor de la 979—950 cm^{-1} şi a celor de deformare de la 575—550 cm^{-1} [10].

Vibraţiile de valenţă cuprinse între 1 360—1 320 cm^{-1} se pot atribui grupei — $P\langle^{O}_{O}$, iar cele între 870—740 cm^{-1} sînt datorate grupei CH (γ_{CH}), în afara planului nucleului benzenic. Vibraţiile de deformare simetrică ale grupelor metilen conduc la benzi care absorb la valori apropiate de 1 360 cm^{-1}, zonă în care absoarbe şi gruparea $—P\langle^{O}_{O}$, Vibraţiile asimetrice conduc la benzi care se pot identifica la 1 466—1 460 cm^{-1} (figura 1 şi 2).

La derivaţii azoici ce conţin grupa $—NO_2$ se constată că vibraţiile de valenţă caracteristice acestei grupe apar la 1 530—1 539 cm^{-1} (ν asim. NO_2) şi 1 365—1 325 cm^{-1} (ν sim. NO_2) suprapuse altor valori (fig. 3).

La compuşii care au grupa —COOH în poziţiile o, p, m, se observa că vibraţiile de valenţă caracteristice acestei grupe sînt prezente la 1 700—1 690 cm^{-1} (fig. 4).

În cazul componentelor care conţin sulfamide N-substituite, gruparea $—SO_2NH—$ se caracterizează prin vibraţiile de valenţă de la 1 425—1 420 cm^{-1}, asociate cu cele de la 1 160—1 099 cm^{-1}.

Vibraţia asimetrică a grupei C-O-C din radicalul $—OCH_3$ al sulfametinei este prezentă la 1 190 cm^{-1}, iar vibraţiile de deformare δ_{CH} şi $\delta_{C\text{-}C}$ la 933—840 cm^{-1} şi, respectiv, la 600 cm^{-1} (fig. 5).

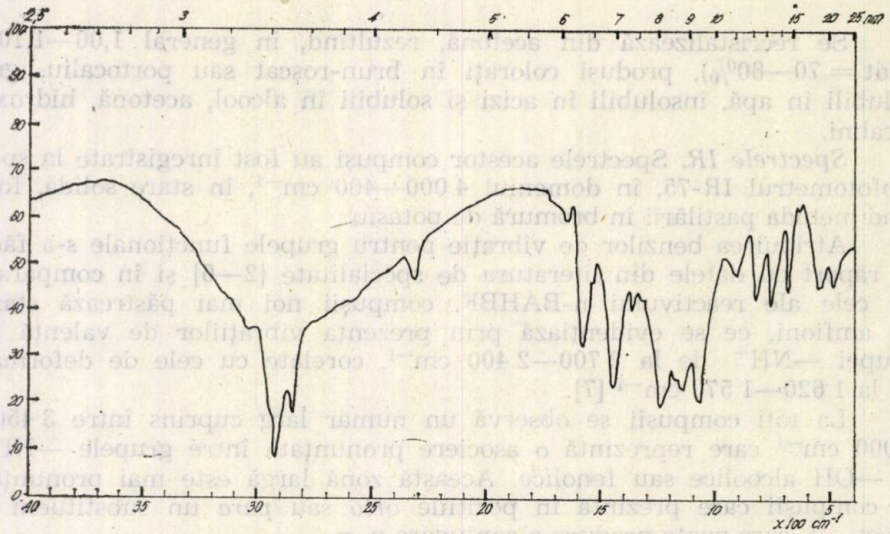


Fig. 1. — Spectrul în IR al compusului 1.

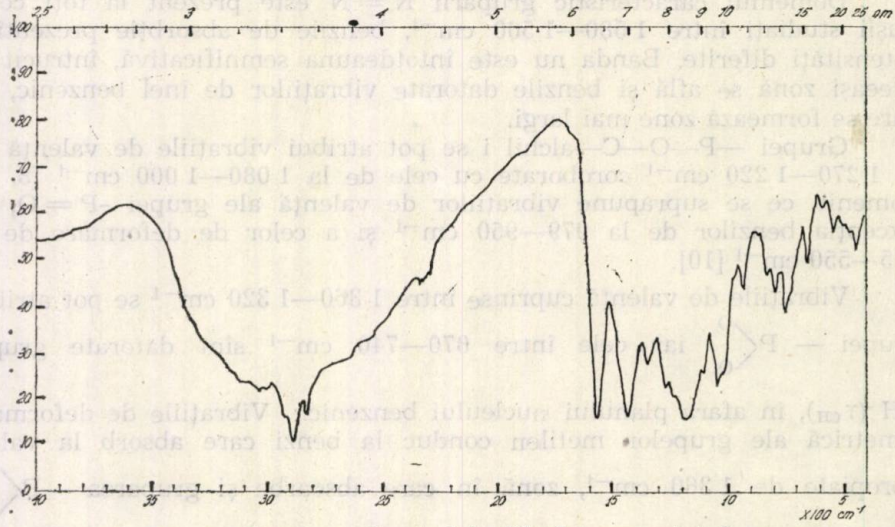


Fig. 2. — Spectrul în IR al compusului 3.

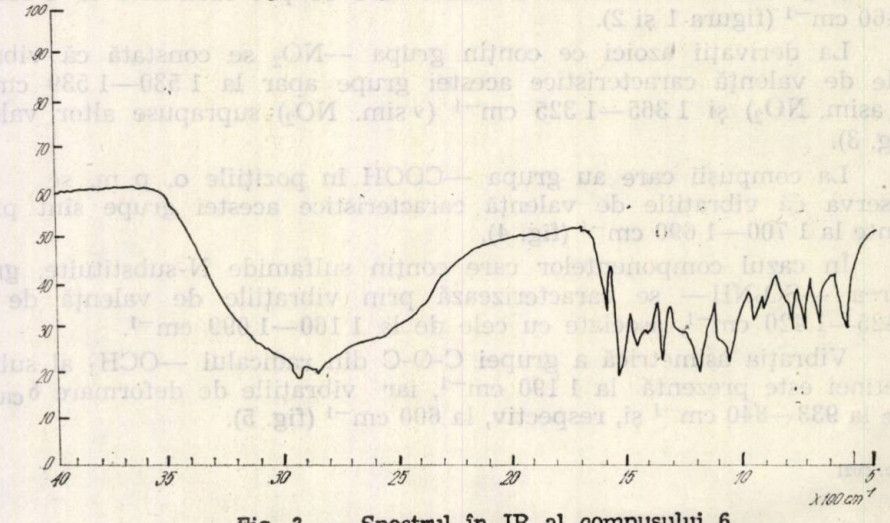


Fig. 3. — Spectrul în IR al compusului 6.

CONCLUZII

S-a efectuat un studiu spectral în IR asupra a 12 compuși azofosfonici noi, evidențiindu-se principalele grupe existente în moleculele lor : —NH— asociate cu —OH alcoolice sau fenolice la 3 450—3 000 cm^{-1} ; P-O-C-alchil (1 270—1 220 cm^{-1}) ; — P (O) O — (1 360— 1320 cm^{-1}) ; —COOH (1 700—1 690 cm^{-1}) ; —SO_2NH — (1 426—1 420 cm^{-1}).

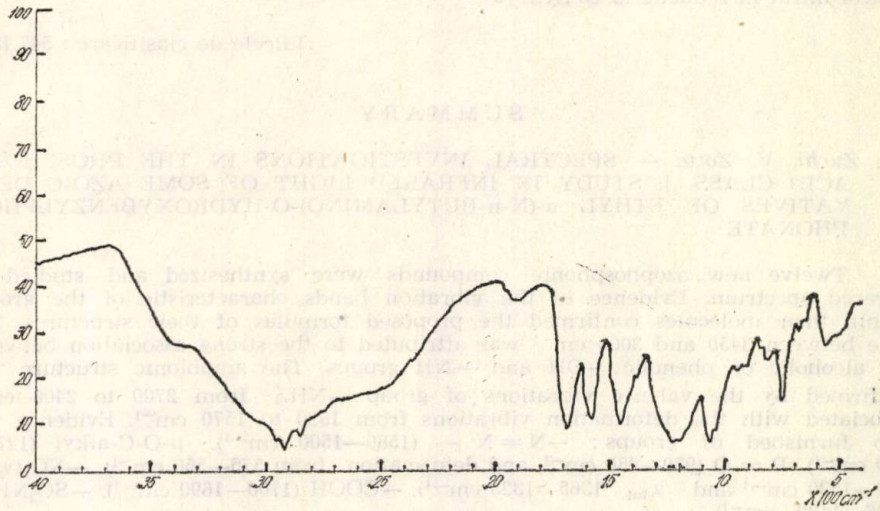


Fig. 4. — Spectrul în IR al compusului 9.

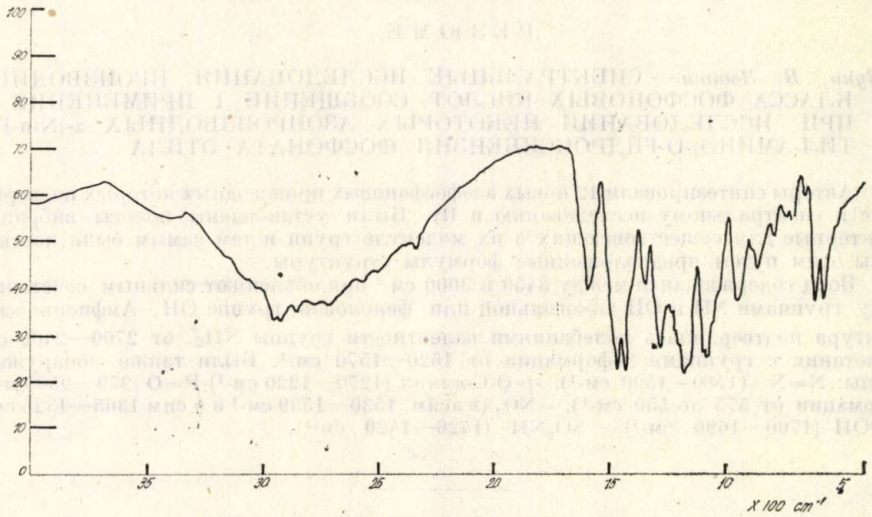


Fig. 5. — Spectrul în IR al compusului 11.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 986.
2. BELLAMY L. J. — Infrared spectra of complex molecules, Methuen & Co. Ltd. Londra, 1959.
3. DUPUY B., GARRIGON-LEGRANGE G. — *J. Phys. Chim.*, 1968, 65, 632.
4. THOMAS L. C., CHITTENDEN R. A. — *Spectrochim. Acta*, 1964, 20, 467.

5. THOMAS L. C., CHITTENDEN R. A. — *Spectrochim. Acta*, 1964, 20, 489.
6. DAASCH L. W., SMITH D. C. — *J. Chem. Phys.*, 1951, 19, 22.
7. ZUCHI GH., *Rev. Chim.*, 1977, *26*, 3, 290.
8. CORBRIDGE D.E.C., LOWE E. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76, 4 555,
7. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1977, *26*, 3, 290.
9. HARVEY R. B., MAYHOOD J. E. — *Canad. J. Chem.*, 1955, 33, 1 552.
10. PURDELA D., VÎLCEANU R. — Chimia compușilor organici ai fosforului și ai acizilor lui, Ed. Academiei R. S. România, București, 1965.

Articol intrat în redacție la 26.IX.1979

Idicele de clasificare : 547.485.8

SUMMARY

Gh. Zuchi, V. Zotta — SPECTRAL INVESTIGATIONS IN THE PHOSPHONIC ACID CLASS. I. STUDY IN INFRARED LIGHT OF SOME AZOIC DERIVATIVES OF ETHYL α-(N-n-BUTYLAMINO)-O-HYDROXYBENZYLPHOSPHONATE

Twelve new azophosphonic compounds were synthesized and studied in infrared spectrum. Evidence of the vibration bands characteristic of the groups within their molecules confirmed the proposed formulas of their structures. The zone between 3450 and 3000 cm^{-1} was attributed to the strong association between the alcoholic or phenolic –OH and —NH groups. The amphionic structure was confirmed by the valence vibrations of group $—NH_2^+$ from 2700 to 2400 cm^{-1} associated with the deformation vibrations from 1620 to 1570 cm^{-1}. Evidence was also furnished of groups: —N = N — (1580—1500 cm^{-1}), -p-O-C-alkyl (1270—1220 cm^{-1}) -P = O (979—950 cm^{-1}, and deformation from 575—550 cm^{-1}), $—NO_2$($\nu_{asim.}$ 1530—1539 cm^{-1} and $\nu_{sim.}$ 1365—1325 cm^{-1}), —COOH (1700—1690 cm^{-1}), $—SO_2NH—$ (1426—1420 cm^{-1}).

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки, В. Зотта — СПЕКТРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КЛАССА ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ I. ПРИМЕНЕНИЕ IR ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НЕКОТОРЫХ АЗОПРОИЗВОДНЫХ α-(N-n-БУТИЛ-АМИНО)-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ ФОСФОНАТА ЭТИЛА

Авторы синтезировали 12 новых азофосфоновых производных которых подвергли также и спектральному исследованию в IR. Были установлены полосы вибрации, характерные для существующих в их молекуле групп и тем самым были подтверждены этим путем предположенные формулы структуры.

Зона содержащаяся между 3450 и 3000 $см^{-1}$ они объясняют сильным сочетанием между группами NH и OH алкогольной или феноловой группе OH. Амфионическая структура подтвердилась колебаниями валентности группы NH_2^+ от 2700—2400 $см^{-1}$ в сочетании с группами деформации от 1620—1570 $см^{-1}$. Были также обнаружены группы: N=N—(1580—1500 $см^{-1}$), -p-O-C-алкил (1270—1220 $см^{-1}$)-P=O (979—950 $см^{-1}$ и деформации от 575 до 550 $см^{-1}$), $—NO_2$ (в асим. 1530—1539 $см^{-1}$ и в сим 1365—1325 $см^{-1}$) —COOH (1700—1690 $см^{-1}$) — SO_2NH (1426—1420 $см^{-1}$).

Cercetări în clasa acizilor fosfonici. I. Derivați azoici ai α-(N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil

Gh. Zuchi, V. Zotta, Maria Neacșu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

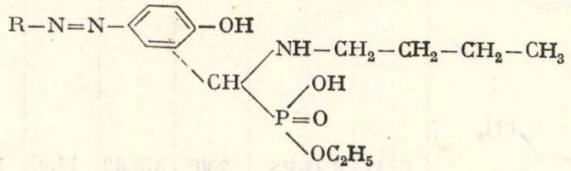
S-au sintetizat 12 compuși azoici derivați ai α-(N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil. Drept componentă aminică s-au folosit anilina, o, m, p-hidroxianalina și o, m, p-nitroanilina, acidul atranilic, acizii 3-amino- și 4-aminobenzoic, precum și două sulfamide, sulfametina și sulfadimidina. Structura noilor compuși a fost verificată prin determinări cantitative de azot și fosfor, completate printr-un studiu spectral în IR, UV și vizibil.

Farmacodinamie

Cercetări anterioare întreprinse în clasa acizilor α-N-alchilaminobenzilfosfonici și arilazofenilfosfonici au condus la obținerea unor compuși (1) cu interesantă acțiune farmacodinamică (2) și pe celula vegetală în diviziune mitotică. Aceiași compuși, utilizați ca liganzi organici, au dovedit o bună capacitate de complexare a ionilor metalici bi- și polivalenți (3—9), stabilindu-se rapoartele de combinare și constantele de instabilitate pentru fiecare ion.

Întrucît unii dintre acești derivați au în molecula lor o grupare hidroxil fenolică liberă, în continuarea cercetărilor ne-am propus sinteza unor noi azoderivați, pentru a studia atît acțiunea lor farmacodinamică *in vivo* și *in vitro* cît și pentru a verifica puterea lor complexantă față de ionii metalici cu rol biologic în organism. Pentru sinteză a fost folosită metoda generală de diazotare a aminelor aromatice și cuplare cu compuși fenolici.

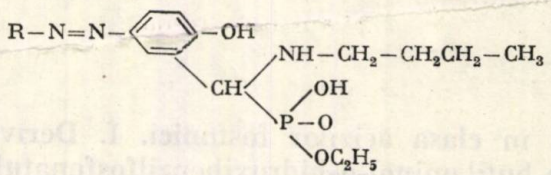
În această lucrare sînt prezentați derivații azoici, pentru sinteza cărora au fost folosite amine aromatice și, drept componentă de cuplare, monseterul etilic al acidului α-N-n-butil-amino-o-hidroxibenzilfosfonic (n-BAHBF), s-au obținut 12 compuși noi, cu formula generală :

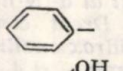
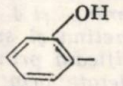
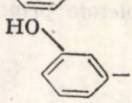
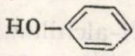
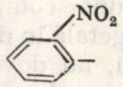
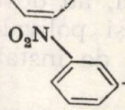
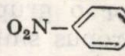
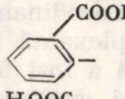
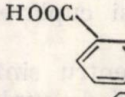
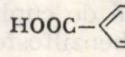
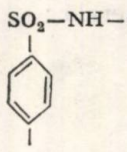
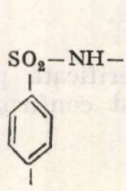


Structura compușilor, dedusă prin sinteză, a fost verificată prin determinări cantitative ale elementelor (tabelul I) și a fost confirmată

prin analize spectrale în IR, UV şi vizibil, ale căror rezultate vor constitui obiectul unor lucrări ulterioare. Punctele de topire au fost determinate cu aparatul Boetius.

Tabelul I



Nr.	R	Formula brută	P.t.	Greutate moleculară	N		P	
					calculat	găsit	Calculat	găsit
1		$C_{19}H_{26}N_3O_4P$	188°	391,41	10,75	11,40	7,91	7,13
2		$C_{19}H_{26}N_3O_5P$	165°	407,41	10,30	11,00	7,60	7,13
3		$C_{19}H_{26}N_3O_5P$	233°	407,41	10,30	9,85	7,60	7,96
4		$C_{19}H_{26}N_3O_5P$	192°	407,41	10,30	10,52	7,60	7,30
5		$C_{19}H_{25}N_4O_6P$	218°	436,41	12,85	13,00	7,09	7,65
6		$C_{19}H_{25}N_4O_6P$	193°	436,41	12,85	13,40	7,09	7,80
7		$C_{19}H_{25}N_4O_6P$	152°	436,41	12,85	13,20	7,09	7,90
8		$C_{20}H_{26}N_3O_6P$	194°	435,42	9,65	9,13	7,11	7,54
9		$C_{20}H_{26}N_3O_6P$	176°	435,42	9,65	9,10	7,11	7,68
10		$C_{20}H_{26}N_3O_6P$	253°	435,42	9,65	9,14	7,11	7,67
11		$C_{24}H_{31}N_6O_7PS$	235°	578,58	14,57	14,01	5,35	5,74
12		$C_{25}H_{33}M_6O_6PS$	250°	576,62	14,57	14,50	5,37	5,86

7. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-n-butil-aminobenzilfosfonic*

Se dizolvă, 0,45 g (0,005 moli) anilină în 25 ml acid clorhidric 2 N, se răcește pe gheață la 0° și se diazotează cu soluția de azotit de sodiu 2% (25 ml). Se controlează pH-ul care trebuie să fie acid, iar excesul de azotit se verifică cu hîrtie iod amidonată. Separat, se dizolvă 1,45 g (0,005 moli) reactiv n-BAHBF în 50 ml soluție de hidroxid de sodiu 2 N, se răcorește la 0° și, sub agitare, se adaugă soluția sării de clorură de fenildiazoniu, cu precauție, pentru ca temperatura să fie menținută între 0° și 5°.

Se continuă agitarea pe baia de gheață încă 30 de minute, se filtrează și apoi soluția azocolorantului rezultat se toarnă, sub agitare, peste o soluție de acid clorhidric 2 N (50 ml). Precipitatul obținut se esorează, se spală de 4—5 ori cu cîte 10 ml apă, se usucă la 135° și se recristalizează din acetonă. Rezultă 1,0 g (Rdt = 72,4%) produs brun-roșcat, solubil în metanol, etanol, acetonă, soluții de hidroxizi alcalini ; greu solubil în apă, insolubil în cloroform, tetraclorură de carbon și soluții de acizi minerali.

2. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

3. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

4. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'L-hidroxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

Tehnica de lucru este asemănătoare : se folosesc 0,55 g (0,005 moli) amină, iar produșii se recristalizează din acetonă, obținîndu-se 1,10 g (Rdt = 76,3%, pentru compusul 2), 1,00 g (Rdt = 69,4% pentru compusul 3) și 1,10 g (Rdt = 76,6% pentru azocolorantul 4). Produșii sînt colorați în roșu-brun, fiind solubili în aceiași solvenți.

5. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

6. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

7. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-nitrofenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

Se utilizează aceeași tehnică, luîndu-se în lucru 0,70 g (0,005 moli) nitroaniline. Prin recristalizare din același solvent se obțin 0,90 g (Rdt = 62%, din compusul 5), 1,00 g (Rdt = 68,9%, din compusul 6) și 1,20 g (Rdt = 82,7% pentru compusul 7). Sînt solubili în aceiași solvenți și au culori de la portocaliu la roșu-brun.

8. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

9. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

10. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-carboxifenilazo)-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

Metoda de lucru este identică, acizii 2, 3, 4-aminobenzoici (0,70 g ; 0,005 moli) dizolvîndu-se în 20 ml metanol 95%, la care s-au adăugat 20 ml acid clorhidric 2 N. Produșii au aceleași solubilități, recristalizarea efectuîndu-se din acetonă. S-au obținut 1,20 g (Rdt = 54%, din com-

pusul 8), 1,10 g (Rdt = 50%, din compusul 9) și 1,25 g (Rdt = 56%, din compusul 10) ; produșii sînt coloraţi în roșu-brun și portocaliu.

11. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p'-(5-metoxipirimidinil (2)-sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic.*

12. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-[p'-(4,6-dimetilpirimidinil (2)-sulfamil)-fenilazo]-α-N-n-butilamino-benzilfosfonic.*

Se dizolvă 0,005 moli sulfametină și sulfamidină în 20 ml metanol absolut și se adaugă 20 ml acid clorhidric 2 N. Se răcește la 0° și se diazotează cu soluţia de azotit de sodiu 2% (25 ml). În continuare, se procedează ca la ceilalți derivați. În final, produși esoraţi se spală de 5—6 ori cu cîte 10 ml apă și se refluxează 15 minute cu acetonă. Precipitatele se usucă la 135° : rezultă 1,35 g (Rdt = 96,42%, din compusul 11) și 1,40 g (Rdt = 95,23%, din compusul 12), produși coloraţi în roșu-portocaliu și solubili în soluții alcaline, greu solubili în apă, alcool, acetonă.

CONCLUZII

S-au sintetizat 12 compuși azoici, necitați în literatura de specialitate consultată, derivați de la esterul monoetilic al acidului α-N-n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (n-BAHBF).

Drept componentă de cuplare s-au folosit : anilina, o, m, p-hidroxianilina, o, m, p-nitroanilina, acidul antranilic, acizii 3-amino- și 4-aminobenzoic, sulfametina și sulfadimidina.

Structura noilor compuși a fost verificată prin determinări de azot și fosfor, completate printr-un studiu spectral în IR, UV și vizibil, constituind obiectul unor comunicări ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 986.
2. CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A., ZUCHI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, *XXV*, 4, 221.
3. MORAIT GH., ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1976, *27*, 3, 233.
4. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1976, *27*, 5, 441.
5. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, *XXV*, 1, 37.
6. ZUCHI GH., MOSANG C. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 3, 261.
7. ZUCHI GH., OPRESCU C. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 6, 574.
8. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 10, 974.
9. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 1, 76.

Articol intrat în redacție la 26.IX.1979

Indicele de clasificare : 547.553

SUMMARY

Gh. Zuchi, V. Zotta, Maria Neacșu — INVESTIGATIONS IN THE PHOSPHONIC ACID CLASS. I. AZOIC DERIVATIVES OF ETHYL α-(N-n-BUTYLAMINO)-O-HYDROXYBENZYL PHOSPHONATE

Twelve new azoic compounds derivatives of ethyl α-(N-n-butylamino)-o-hydroxybenzylphosphonate were synthesized. The aminic component used was aniline, o, m, p-hydroxianiline and o, m, p-nitroaniline, antranylic acid, 3-amino and 4-aminobenzoic acids and two sulfonamides, sulfamemethine and sulfadimidine. The structure of the new compounds was verified by nitrogen and phosphorus quantitative determinations, completed by spectrometric study in infrared, ultraviolet and visible light.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки, В. Зотта, Мария Някшу — ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КЛАССА ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ I. АЗОПРОИЗВОДНЫЕ — НЕТИЛА α-(N-n-lot БУТИЛАМИНО)-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ ФОСФОНАТА.

Авторы синтезировали 12 азопроизводных этила α-(N-n-бутиламино)-о-гисдроксибензил фосфаната. В качестве аминового компонента были использованы: анилин, о, m, p-гидроксианилин и о, m p-нитроанилин, антраниловая кислота, 3-амино и 4-аминобензойные кислоты, а также 2 сульфонамида, сульфаметметина у сульфадимидина.

Структура новых производных была проверена при помощи количественных определений нитрогена и фосфора с добавлением спектрального анализа IR, UV и видимого спектра.

REFERAT

HORMONUL DE CREŞTERE ŞI REGLAREA CREŞTERII, I : MECANISMUL CREŞTERII, J. L. Van den Brande, Organorama, 1979, 1, 3—11

Hormonul de creştere (GH), cunoscut şi sub denumirea de hormon somatotrop (STH), este un polipeptid sintetizat în adenohipofiză care, la om, este format din 191 aminoacizi prezentînd în moleculă două punţi S—S. Structura chimică şi activitatea sa biologică variază de la o specie animală, la alta ; compuşii proveniţi de la animalele superioare sînt activi faţă de animalele inferioare, dar nu şi invers. Numai hormonul obţinut de la primate are efecte la om.

Prin hidroliză enzimatică (plasmină, fibrinolizină bacteriană) se obţin fragmente mai mici, dintre care unele păstrează o parte din proprietăţile biologice ale moleculei nemodificate. Astfel, ele măresc densitatea cartilajelor osoase, dar nu şi creşterea staturală a animalelor de experienţă.

În sîngele uman se găsec monomerul hormonului şi forme ale sale polimerizate. Metoda imunoradiologică decelează numai o parte din compuşii din sînge cu activitate hormonală ; rămîne nedeterminat un compus care are o activitate biologică de 200 ori mai mare decît a compuşilor determinaţi imunoradiologic.

Hipoglicemia, stresurile bruşte şi efortul muscular stimulează secreţia hormonului, pe cînd hiperglicemia şi, probabil, excesul de acizi graşi liberi o frînează. Substanţele-blocante ca fenotolamina frînează secreţia hormonului prin provocarea hiperglicemiei, pe cînd cele-blocante ca propanololul stimulează secreţia lui.

La nivelul hipothalamusului se produce un hormon stimulator al secreţiei de GH, notat GH—RH, a cărui structură nu este cunoscută încă, precum şi unul inhibitor, somatostatina, cu structură cunoscută, care ajung la hipofiză pe calea portă şi reglează eliberarea hormonului de creştere în sînge.

Efectele biologice ale GH sînt, în mare, următoarele : coordonează creşterea organismului în întregime ; are efect antagonist cu insulina în metabolismul glucidic şi lipidic ; influenţează metabolismul hidromineral ; induce în plasmă un factor de cuplare a sulfatului la mucopolizaharide *(sulfation factor)* şi intrevine în reglarea metabolismului proteic, inclusiv al acizilor nucleici. La reglarea metaboé lismului proteic, hormonul de creştere intervine prin intermediul unui sau mai multor factori denumiţi somatomedine.

Autorul acordă un spaţiu important acestor factori, indicînd metodele de dozare, variaţia lor în plasma sanguină, structura chimică probabilă, specificitatea în funcţie de specia animală, proprietăţile biologice şi corelaţiile dintre diverşi factori implicaţi în procesul de creştere El afirmă că somatomedinele sînt „armonizatori ai creşterii", modulînd mecanismele care iau parte la proces.

C-tin Apreotesei

RECENZII

(ENDORFINE '79), sub red. **L. Gráf, M. Palkovits, A. Z. Ronai**, Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1978, 336 pag.

Volumul cuprinde lucrările Conferinței internaționale cu tema menționată, care a avut loc la Budapesta, la 2—6.X.1978.

Lucrările s-au desfășurat în cadrul a 5 probleme mari asupra endorfinelor, un cîmp mai nou de cercetări.

Capitolul I, *Structură și funcțiune*, cuprinde ca tematică endorfine : aspecte ale relației structură-activitate ; mecanisme enzimatice ale formării peptidelor active biologic în hipotalamus și biodegradarea analogilor enkefalinei.

Capitolul II, *Biosintese*, include studii asupra precursorului comun al ACTH și endorfină ; endorfine și/sau artefacte : caracterizarea unor proteinaze pituitare în generarea peptidelor opioide de la -lipotropină studii asupra localizării subcelulare și purificarea enzimei de activare a -lipotropinei pituitare.

Capitolul III, *Distribuție și liberare*, cu temele : enkefaline cu neurotransmițători ; testarea radioimunologică a -endorfinei : substanțe imunoreactive în creier și glanda pituitară. Distribuirea regională a enkefalinelor, endorfine și ACTH în sistemul nervos al șobolanilor, determinată prin test radioimunologic.

Capitolul IV, *Receptor și funcție*, include : peptide opioide și receptorii acestora ; enkefaline, endorfine și receptori opiacei, studii *in vitro* și *in vivo* ; similarități și diferențe ale receptorilor opioide în diferite organe izolate.

Capitolul V, cu titulatura *Masa rotundă a conferinței*, privind perspectivele studiilor asupra endorfinei, discuțiile axîndu-se pe aspecte farmacologice și clinice. Capitolul se încheie cu temele : lipotropina plasmatică și endorfina la om ; distribuirea și liberarea endorfinelor din creier și glanda pituitară în condiții normale și patologice și după tratament cronic cu opiacee ; farmacologia *in vivo* a D-met și Pro-enkefalinamidei.

Fiecare temă este urmată de discuții și bibliografie.

Volumul prezintă interes pentru medici, farmacologi și biochimiști.

I. Popa

VOM NUTZEN UND SCHADEN DER ARZNEIMITTEL (DESPRE TREBUINȚA ȘI PREJUDICIILE MEDICAMENTULUI)

P. Gross

Ed. Hans Huber, Berne-Stuttgart, 1977, 62 pag., 4 fig., 12 tabele

După o scurtă introducere, se insistă asupra noțiunii de medicament și a celor 12 categorii mari de acțiune, ca și asupra necesității utilizării lui în diverse afecțiuni a cercetării și cunoașterii efectelor produse.

Un alt capitol se ocupă de nocivitatea medicamentului — reacții secundare și reacții adverse — de cunoașterea și prevenirea efectelor nedorite. În continuare, se prezintă probleme legate de : urmărirea acțiunii medicamentului în clinică ; observațiile înregistrate în acest sens, nocivitățile provocate de medicament, lezările unor părți componente ale organismului ; iatrogenie.

Un alt capitol se referă la îmbunătățirea medicamentelor la supradozare, la încrederea acordată medicamentului pentru ca în partea finală autorul să-și pună întrebarea dacă nu ar fi mai eficientă întoarcerea spre mijloacele terapeutice din natură.

Prin conținutul ei, cartea se adresează farmaciștilor și farmacologilor.

I. Popa

Testarea comparativă a sensibilității Candidei albicans la diferite preparate antibacteriene și antifungice. Nota I

C. Mărgineanu, Otilia Bugnariu, Lucia Bota,
Ildiko Hintz, Maria Polinicencu, Vera Schwartz

Disciplinele de Microbiologie stomatologică, Tehnică farmaceutică, Stomatologie terapeutică și Farmacia clinicilor, I.M.F. Cluj-Napoca

Numeroase sînt cauzele care pot duce la afectarea candidozică a mucoaselor, cu localizarea cea mai frecventă la nivelul mucoasei bucale.

Tendința crescîndă a tulpinilor de *Candida* rezistente (1) la Nystatin (Stamicin) pune adeseori clinicianul în situația de a utiliza medicamente ajutătoare, care să potențeze acțiunea acestor pungicide iar, în unele situații, să le înlocuiască (2,3). Iarobkova menționează 47% eșecuri dintre cazurile tratate cu diferite preparate antifungice (4). Terapia candidozelor cavității bucale prezintă dificultăți și datorită diversității preparatelor și a schemelor de aplicare (5).

Sursa și caracterul chimic foarte diferite ale substanțelor active cu care se prepară colutoriile ne-a determinat să cercetăm o serie de aspecte legate de medicația anticandida. Un prim obiectiv vizează aprecierea eficienței terapeutice a unor preparate de concepție clasică, comparativ cu unele mai noi, ca atare sau în asociere, cu și fără adaos de substanțe ajutătoare. S-a pornit de la ipoteza că prin asocieri, sau prin creșterea viscozității mediului de dispersie, precum și prin modificări de pH ar fi realizată potențarea acțiunii anticandida.

Cercetarea decurge în două etape. A fost necesară, în primul rînd, selectarea colutoriilor eficiente ; *screening*-ul odată realizat, în etapa a doua se urmărește stabilirea limitelor potențialului terapeutic. În acest scop s-a efectuat un studiu comparativ *in vitro*, calitativ și cantitativ, al sensibilității *Candidei albicans* — 4 tulpini — față de diferite preparate antifungice, antibiotice, coloranți și extracte vegetale.

Luîndu-se în considerație specificul topic al aplicării colutoriilor prin badijonarea mucoasei orale, cînd implicit are loc o diluare cu saliva, s-a urmărit consecința asupra eficienței inițiale în funcție de diluție.

MATERIAL ȘI METODĂ

Testarea s-a efectuat cu un număr de 42 de preparate, grupate după cum urmează :

I. Dezinfectanți anorganici. II. Coloranți organici. III. Extracte vegetale IV. Antibiotice-antifungice. V. Dezinfectanți organici.

Subliniem că la toate preparatele concentrația substanței active corespunde celei utilizate în mod curent în terapeutică.

Vehiculul pentru majoritatea preparatelor a fost apa sau mucilagul de metilceluloză (MC), a cărui viscozitate asigură persistența la locul de aplicare pe mucoasa bucală. S-a mai utilizat glicerolul, proplenglicolul, alcoolul de 50°.

Determinat potențiometric, pH-ul a variat între 2 și 8 ; în unele cazuri s-a asigurat pH-ul fiziologic prin sisteme tampon.

În tabelul I sînt redate substanțele, solvenții, concentrația și pH-ul preparatelor luate în studiu.

Substanțele au fost puse în condiții de stabilire a acțiunilor fungistatice și fungicide, fiind etalate în final pe mediul Sabouraud, după contactul de 24 de ore cu 4 tulpini de *Candida* patogene, izolate de la cazuri clinice în prima cercetare și cu 3 tulpini în a doua etapă. În etapa a 2-a de cercetare s-au făcut diluții ale preparatelor, în rapor-turile : 1/2, 1/4, 1/8 și 1/16, spre a se stabili un *screening* final pentru preparatele selectate ca eficiente în prima etapă a investigației.

De asemenea s-au realizat o serie de pH-uri cu valori asemănătoare cu ale soluțiilor testate între 8 și 2, din bicarbonat de sodiu, hidroxid de potasiu, acid clorhidric, acid citric, suc de lămîie și de grapefrut.

Tabelul I

Preparate antibacteriene și antifungice testate *in vitro* pe cinci specii de *Candida*

Nr.	Substanța	Solventul	Concentrația %	pH
1	Tetraborat de sodiu	apă, glicerol aa p.	10	6,075
2	Bicarbonat de sodiu Tetraborat de sodiu	apă, glicerol aa p.	10	8,49
3	Tetraborat de sodiu	glicerol	20	5,165
4	Tetraborat de sodiu Bicarbonat de sodiu	glicerol	20	6,22
5	Azotat de apă	apă	1	5,035
6	Azotat de argint	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	4,52
7	Clorură de zinc	soluție apoasă de acid boric 3%	5	4,65
8	Iod iodurat (Lugol)	apă	1	4,315
9	Acid tanic	glicerol	20	4,815
10	Violet de gențiană	glicerol 0,25, etanol 0,5, apă ad 100	1	4,81
11	Violet de gențiană	mucilagii de metilceluloză 1%	1	4,82
12	Albastru de metilen	apă	1	3,21
13	Albastru de metilen	mucilagii de metilceluloză 1%	1	3,11
14	Soluția Castellani *	acetonă, apă, alcool	—	4,81
15	Extract de roze	glicerol	2	4,255
16	Extract de roze	miere, glicerol aa p.	2	4,3
17	Ulei volatil de *Eq. milefolii*	etanol 50°	0,5	5,17
18	Extract de *Iris pseudocons*	apă	20	—
19	Primulcan **	apă	1	5,38
20	Extract de propolis ***	glicerol	2	5,61
21	Safranină	glicerol	0,5	—
22	Propionat de Na	glicerol	2	7,76
23	Furazolidonă	glicerol	2	6,92
24	Decaderm ****	propilenglicol	0,5	5,44
25	Cloramfenicol	apă, tampon borax-acid boric	0,5	6,875
26	Eritromicină lactobionat	apă	3	6,74
27	Eritromicină lactobionat	mucilagii de metilceluloză 1%	3	6,505

(continuare) Tabelul I

Nr.	Substanţa	Solventul	Concentraţia %	pH
28	Penicilină G Na	soluţie apoasă de citrat trisodic 0,5%	5 000 ui/g	7,57
29	Streptomicină sulfat	apă	1	6,505
30	Tetraciclină clorhidrat	apă	1	2,58
31	Tetraciclină clorhidrat	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	2,79
32	Nitrofuran	mucilagiu metilceluloză 1%	0,2	6,815
33	Stamicină *****	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	7,03
34	Stamicină	glicerol	1	
	Tetraborat de sodiu		20	5,805
35	Stamicină		1	
	Clorură de zinc	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	5,075
	Acid boric	celuloză 1%	3	
36	Stamicină	apă	1	6,275
	Violet de genţiană		1	
37	Stamicină	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	6,69
	Violet de genţiană		1	
38	Stamicină	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	4,855
	Albastru de metilen		1	
39	Violet de genţiană	mucilagiu de metilceluloză 1%	1	4,085
	Albastru de metilen		1	
40	Violet de genţiană	apă	1	4,00
	Albastru de metilen		1	
41	Penicilină	soluţie de citrat trisodic 0,5%	5 000 ui/g	7,61
	Albastru de metilen		1	
42	Iod-Timol	gilcerol	2	7,46

Observaţii :

* Soluţia Castellani conţine :

Fucsină bazică	0,5
Acid boric	1,0
Fenol lichefăcut	2,0
Rezorcină	4
Acetonă	5
Alcool	10
Apă ad	100

** Extract alcoolic din *Radix primulae*
*** Complex extras din faguri de albine
**** Clorură de decametilen-bis-4 aminochinaldină
***** Nystatin

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele cercetărilor din prima etapă ne-a permis separarea substanţelor testate în 4 grupe :

— preparate care inhibă total cele 4 tulpini patogene ;
— preparate care inhibă parţial ;
— preparate cu lipsă de efect inhibant ;
— preparate care favorizează dezvoltarea candidei.

Tabelele II, III, IV, V prezintă comportamentul preparatelor faţă de cele 4 tulpini de *Candida ;* rezultatele sînt redate grupate pe efecte şi pe caracterele preparatelor în graficul sinoptic din figura 1.

Dintre dezinfectanţii anorganici, boraxul, clorura de zinc şi lugolul prezintă o acţiune de inhibiţie totală ; singur azotatul de argint a fost ineficient.

Tabelul II

Preparate care inhibă total patru tulpini de Candida (fungicide)

Nr.	Denumirea preparatului	Concentrația %	pH	Efectul asupra *Candida*			
				Nr. 47	Nr. 85	„Fra"	„Rodica"
1— 4	Tetraborat de sodiu	10	6,07	—	—	—	—
	Tetraborat de sodiu cu	20	5,167	—	—	—	—
	bicarbonat de sodiu	aa 20	6,22	—	—	—	—
		aa 10	8,49	—	—	—	—
5	Clorură de zinc	5	4,65	—	—	—	—
6	Soluție Lugol	1	4,315	—	—	—	—
7— 8	Violet de gențiană în apă sau	1	4,81	—	—	—	—
	MC		4,82	—	—	—	—
9—10	Violet de gențiană cu albastru de	1	4,08	—	—	—	—
	metilen în apă sau MC		4,00	—	—	—	—
11	Stamicină	1	7,03	—	—	—	—
12	Stamicină și violet de gențiană	aa 1	6,69	—	—	—	—
13	Stamicină și albastru de metilen	aa 1	4,85	—	—	—	—
14	Stamicină și clorură de zinc	aa 1	5,075	—	—	—	—
15	Stamicină și tetraclorură de so-	1	5,80	—	—	—	—
	diu	20					
16	Decaderm	—	5,44	—	—	—	—
17	Soluția Castellani	—	4,81	—	—	—	—
18	Ulei de *Ac. millefolii*	0,5	5,17	—	—	—	—
19	Primulcan	1	5,38	—	—	—	—
20	Extract de propolis	2	5,61	—	—	—	—
21	Cloramfenicol	0,50	6,87	—	—	—	—

Tabelul III

Preparate care inhibă parțial dezvoltarea a patru tulpini de *Candida*

Nr.	Denumirea preparatului	Concentrația %	pH	Efectul asupra *Candidei*			
				Nr. 47	Nr. 85	„Fra"	„Rodica"
1	Azotat de argint în apă	1	5,035	—	+	+	—
2	Albastru de metilen în apă	1	3,21	+	+	—	—
3	Propionat de sodiu	2	7,76	—	+	—	—
4	Safranină	0,5	—	—	—	+	—

Tabelul IV

Preparate care nu inhibă dezvoltarea a patru tulpini de *Candida*

Nr.	Denumirea preparatului	Concentrația %	pH	Efectul asupra *Candidei*			
				Nr. 47	Nr. 85	„Fra"	„Rodica"
1	Acid tanic în glicerol	20	4,815	+	+	+	+
2	Extract de roze în glicerol	2	4,255	+	+	+	—
	Extract de roze în miere și gli-						
	cerol	2	4,3	+	+	+	—
4	Extract de Iris pseudocoms în						
	apă	20	—	+	+	+	—
5	Albastru de metilen în mucilagiu						
	MC	1	3,11	+	+	+	—
6	Azotat de argint în mucilagiu						
	MC	1	4,52	+	+	+	—
7	Streptomicină sulfat în apă	1	6,50	+	+	+	—
8	Tetraciclină clorhidrat în apă	1	2,58	—	+	+	+
9	Tetraciclină clorhidrat în muci-						
	lagiu MC	1	2,79	—	+	+	+
10	Penicilină, albastru de metilen	5 000 ui/g	7,61	+	+	+	—
11	Penicilina (sol citrat Na)	5 000 ui/g	7,57	+	+	+	—

Tabelul V

Preparate care favorizează dezvoltarea speciilor de *Candida*

Nr.	Denumirea preparatului	Concentrația %	pH	Efectul asupra *Candidei*			
				Nr. 47	Nr. 85	„Fra"	„Rodica"
1	Eritromicină lactobionat în mucilagiu MC	3	6,505	++	++	++	−
2	Eritromicină lactobionat în apă	3	6,74	++	++	++	−
3	Nitrofuran în mucilagiu MC	0,2	6,815	++	++	++	−
4	Furazolidonă în glicerină	2	6,92	++	++	++	−

Legenda : − = inhibarea totală a speciilor de *Candida*
+ = permite dezvoltarea speciilor de *Candida*
++ = favorizează dezvoltarea speciilor de *Candida*

Este semnificativă lipsa de acțiune a azotatului de argint în colutoriul studiat ; ca urmare a asocierii cu metilceluloza, ionul argint este redus la argint metalic. Consecința acestui fenomen este lipsa de acțiune anticandida. În sprijinul acestei observații stă și faptul că soluția apoasă a substanței (fără adaos de metilceluloză) prezintă totuși o acțiune antifungică (vezi tabelul II) asupra a două tulpini din patru.

Dezinfectanții organici : furazolidona, nitrofuranul, iodtimolul, propionatul de sodiu, taniul, decadermul, cu excepția ultimului, au prezentat o acțiune de inhibiție neglijabilă, lipsă de efect inhibant și chiar o acțiune favorizantă a dezvoltării candidei (furazolidon, nitrofuran).

Coloranții organici, reputați încă din trecut ca antifungici, s-au dovedit comparativ deosebit de eficienți, cu excepția albastrului de metilen și a safraninei, care prezintă doar un efect parțial inhibitor.

Din grupa antibioticelor se distinge Nystatinul (stamicina), singură cu efect cert antifungic, fapt confirmat și de alți cercetători (6). Penicilina, streptomicina, tetraciclina, cloramfenicolul nu prezintă efect antifungic, ba mai mult la eritromicină am constatat efect stimulant al creșterii *Candidei.*

Ca o grupă cu un potențial antifungic valorificabil în viitor se disting extractele vegetale, dintre care chamazulena, primulcanul, propolisul s-au dovedit a avea o acțiune de inhibare totală a *Candidei,* comparabilă cu Nystatinul, precum și cu a dezinfectanților anorganici borax, lugol, clorura de zinc. Buțiu și colab. (7), Duma și colab. (8) preconizează de asemenea utilizarea de extracte vegetale în afecțiunile mucoasei bucale.

În același timp, prin limitarea de către O.M.S. a folosirii derivaților de bor în pediatrie sub vîrsta de 3 ani, mai ales în aplicațiile pe mucoase, se pune problema înlocuirii în mod obligatoriu a acestor preparate, larg folosite pînă în prezent, cu preparate la fel de eficiente dar lipsite de nocivitate.

Dacă facem o apreciere asupra utilizării cu rezerve a antibioticelor și antifungicelor, credem că viitorul aparține produșilor antifungici naturali de tipul extractelor vegetale (7—10), precum și folosirii în continuare a coloranților organici de felul violetului de gențiană. Acesta din urmă, deși este foarte activ, prezintă dezavantaje estetice. În cazurile rezistente la tratamente de acest fel, utilizarea antibioticelor antifungice rămîne să se facă cu discernămînt, preferabil însă după o prealabilă fungigramă.

Considerînd rezultatele *in vitro*, se pare că pH-ul nu prezintă o semnificație concludentă. Efectul pH-ului, ca și valorile exacte la care s-a lucrat sînt redate în tabelul VI. La pH-uri egale cu valoarea 8, bicarbonatul de sodiu inhibă dezvoltarea celor două tulpini testate, pe cînd hidroxidul de potasiu nu are efect ; la pH-uri acide, tulpinile de *Candida* s-au dezvoltat în egală măsură, independent de natura substanței.

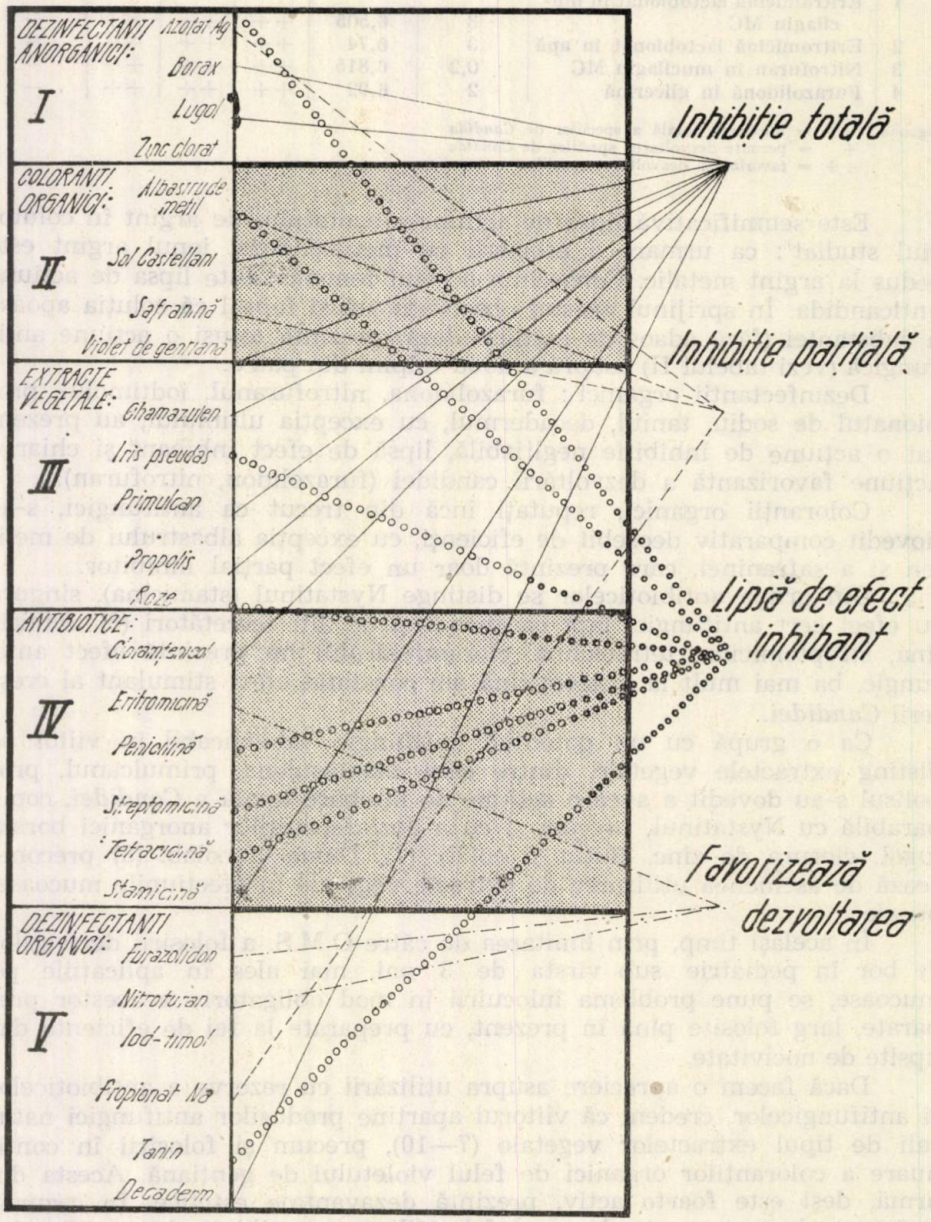


Fig. 1. — Sensibilitatea *Candidei* (4 tulpini) la diferite preparate antimicrobiene și antifungice.

Tabelul VI

Verificarea acțiunii pH-ului asupra a două tulpini de *Candida albicans* patogene, C_1 și C_2

Nr.	Soluție de	pH	Observații
1	Bicarbonat de sodiu	8,385	0
2	Hidroxid de potasiu	8,25	+++
3	Hidroxid de potasiu	5,525*	+++
4	Hidroxid de Na	5,25*	+++
5	Acid clorhidric	2,51	++++
6	Acid clorhidric	2,897	++++
7	Acid citric	2,695	++++
8	Acid citric	2,76	++++
9	Suc de lămîie	3,48	+++
10	Suc de grapefrut	2,31	++++

Legenda:
0 = nu s-a dezvoltat
\+ = grade diferite de dezvoltare
* = diluție μ/10 000

Dacă se iau în considerare valorile de pH din tabelele II, III, IV, V se pot observa acțiuni eficiente ale preparatelor și la pH-uri acide ca, de exemplu, pentru violetul de gențiană, clorura de zinc, soluția Castellani, gliceroborat de sodiu. De asemenea, la valori de pH apropiat de 8 și de 7, o serie de substanțe, ca propionatul de sodiu, furazolidona, nitrofuranul, penicilina, nu se dovedesc active. Se pare că natura și concentrația substanței sînt cele care hotărăsc acțiunea. Astfel, boratul de sodiu este mai activ, chiar în diluții, dacă concentrația inițială este 20%, comparativ cu 10%, la fel și în cazul violetului de gențiană, mai activ la 2%, față de 1%. Se poate conchide că sînt hotăritoare natura substanței active, concentrația și fără o semnificație deosebită pentru farmakon, pH-ul mediului. Eventual pentru sugarii cu infecții *Candida* orale, s-ar recomanda ca citricele să le fie administrate cu biberonul.

Viscozitatea colutoriilor pare să nu exalte eficiența terapeutică ; dimpotrivă, coloranți cu albastrul de metilen, azotatul de argint sînt mai puțini activi în prezența de meticeluloză.

În etapa a doua a cercetării, în scopul testării limitelor de acțiune, s-au efectuat diluții din preparatele care au prezentat inhibiție totală în prima etapă a cercetării (tabelul VII).

În diluția 1/2 din cea inițială, violetul de gențiană și chamazulena sînt activi în inhibarea uneia sau a cel mult două din cele 3 tulpini de *Candida* testate. Similar s-a comportat și extractul de propolis.

În diluția 1/4, pe lîngă cele 3 substanțe menționate anterior ca fiind mai puțin eficiente, se alătură cu activitate și mai slabă lugolul 1%, violetul de gențiană 1% în MC, amestecul de albastru de metilen cu violet de gențiană.

În diluția 1/8 rămîne active : amestecul de stamicină cu clorură de zinc, cu borax 20% ; boraxul 20% ; amestecul de borax 20% cu bicarbonat, precum și primulcanul. Mai ies din competiție la această diluție : boraxul 10%, decadermul și soluția Castellani.

În diluția 1/16 singurele preparate active rămîn stamicina 1% în asociere cu borax 20% și stamicina cu clorură de zinc ; reiese efectul de potențare reciprocă al acestei asocieri, chiar la această diluție extremă care, relativ rar, se reproduce *in vivo*.

Tabelul VII

Efectul prin diluţii

Substanţa testată pe trei tulpini de *Candida albicans*	Diluţii												Observaţii
	1/2			1/4			1/8			1/16			
	t_1	t_2	t_3	t_1	t_2	t_3	t_1	t_2	t_3	t_1	t_2	t_3	
Violet de genţiană 1%	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Borax 20%	−	−	−	−	−	−	+	−	−	+	+	+	Eficient pînă la diluţia/8
Borax 10%	+	−	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	
Borax 20%, bicarbonat de sodiu 10%	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	+	+	Eficient pînă la diluţia 1/8
Borax 10%, bicarbonat de sodiu 10%	+	−	−	−	+	−	+	+	+	+	+	+	
Soluţia Castellani	−	−	−	−	−	−	+	+	−	+	+	+	
Decaderm	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	+	+	
Lugol 5%	−	−	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+	
Lugol 1%	+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Stamicin 1% în metilceluloză	−	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	
Clorură de zinc 5%	−	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	
Clorură de zinc, stamicină în metilceluloză	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	Parţial eficient şi la diluţia 1/16
Chamazulenă 0,5%	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Primulcan 2%	−	−	−	−	−	−	+	−	−	+	+	+	Eficient pînă la diluţia 1/8
Violet de genţiană 1% în metilceluloză	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Stamicin 1%, violet de genţiană 1%	−	−	−	−	−	−	+	+	−	+	+	+	
Albastru de metilen 1%, violet de genţiană 1%	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Stamicin 1%, violet de genţiană 1/ în metilceluloză	−	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	
Stamicin 1%, borax 20%	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	Foarte eficient în toate diluţiile
Extract propolis 2%	+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Violet de genţiană 1%, albastru de metilen 1%, în MC	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Legenda:

− = acţiune inhibantă a dezvoltării
+ = acţiune stimulantă a dezvoltării

Ca o concluzie a *screening*-ului efectuat în etapa a doua, se evidenţiază importanţa utilizării unor concentraţii mărite în practica medicală, de exemplu 2% pentru violetul de genţiană, 20% pentru borax, precum şi asocieri simultane de Nystamin cu dezinfectanţii anorganici, coloranţi, extracte vegetale, conduite terapeutice recomandate şi de alţi autori (3, 11).

CONCLUZII

1. S-au comparat 42 de preparate aparţinînd la 5 grupe de substanţe, sub aspectul eficienţei asupra 4 tulpini de Candida. S-a constatat eficienţa foarte bună a 21 de preparate ca soluţii de borax, clorură de zinc, lugol, coloranţi, extracte vegetale şi antibiotice antifungice.

2. Prezintă efect de stimulare a dezvoltării *Candidei :* eritromicina, nitrofuranul şi furazolidona, care ar putea atrage atenţia asupra efectelor adverse posibile şi *in vivo* în terapia anticandida.

3. Ca înlocuitor al boraxului (restricţii O.S.M. în pediatrie), recomandăm extractele vegetale (primulcan, chamazulenă, propolis), coloranţii organici (violet de genţiană) iar în cazurile tenace asocierea acestora cu Nystatin.

4. Diluţiile efectuate pe cele 20 de preparate active evidenţiază două combinaţii optime : stamicin-borax, stamicin-clorură de zinc.

5. Se dovedeşte ca posibilă potenţarea efectului anticandidozic prin asocierea a două substanţe active, întrezărindu-se şi posibilitatea unor asocieri mai largi.

BIBLIOGRAFIE

1. WOODS R. A., BARD M., JACKSON I. E., DRUTZ D. J. — *J. infect. Dis.*, 1974, 129, 1, 53—58.
2. LONGHIN S., ANTONESCU ST. — *Derm. Vener. (Buc.)*, 1967, *3*, 249—259.
3. GEGGS W. H. GEORGE A., SAROSI O., FREDA — *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1974, *8*, 3, 559—562
4. IAROBKOVA E. I. — Kandidatskaia Disertatiia, Leningrad, 1967.
5. PRONINA E. V. — Kandidatskaia Disertatiia, Leningrad, 1966.
6. DROUHOT E. — Antibiotiques antifongiques et traitement des candidoses, Laboratoires Squibb, Paris, 1966
7. BUŢIU O., POPOVICI A., MODY E. — Sympozionul internaţional al studenţilor în medicină, Bucureşti, 1973, 65.
8. DUMA I., RADU A., ANDRONESCU E., URAY Z., MANIU M. — *Clujul med.*, 1974, 2, 373—378.
9. MĂRGINEANU C., CUCU V., GRECU L., PÎRVU C. — *Planta medica (Berlin)*, 1976, 1, 35—38.
10. POPESCU M. — *Rev. sanit. milit. (Buc.)*, 1974, 1, 95—101.

Articol intrat în redacţie la 19.II.1979

Indicele de clasificare : 582.282.232.2.097.22

REFERAT

SUCCINATUL DE ESTRIOL ÎN TRATAMENTUL TULBURĂRILOR POSTMENOPAUZĂ, N. **Dombrowicz**, 1979, Organorama, 2, 13—16

În tulburările care apar după instalarea menopauzei se folosește în prezent tratamentul cu săruri de estradiol, unul din cei 3 hormoni naturali estrogeni binecunoscuți: estrona, estradiolul și estriolul. Pe baza unor rezultate obținute încă din 1973, autorul verifică efectul succinatului de estriol în tratamentul acestor tulburări.

Experimentul s-a făcut pe un lot de 80 de paciente, împărțite în două grupe de cîte 40, una din grupe fiind supusă tratamentului cu estriol, iar cealaltă unui tratament *placebo*. Durata studiului a fost de 15 săptămîni, divizate în 3 perioade de cîte 5 săptămîni. În prima săptămînă a fiecărei perioade, prima grupă a primit 8 mg de succinat de estriol zilnic, sub formă de comprimate, în următoarele 3 săptămîni numai cîte 4 mg zilnic, iar în a cincea săptămînă s-au făcut observații clinice și examene de laborator. Grupa martorilor a fost supusă tratamentului *placebo* în aceleași condiții.

Testul clinic principal cercetat a fost frecvența bufeurilor de căldură, ca indicator al tulburărilor vasomotorii. Paralel s-au luat în considerare atît dispareunia, cît și alte tulburări clinice specifice. Ca examene de laborator s-au efectuat: fosfataza alcalină, SGOT, bilirubina totală și examenele hematologice. Rezultatele observațiilor clinice și ale analizelor de laborator au fost comparate cu datele găsite în săptămîna dinaintea începerii experimentului. Ele au fost elaborate statistic, folosindu-se pentru observațiile clinice testul Yates, iar pentru cele biochimice testul Student.

Experimentul a arătat că, dintre toate observațiile și examenele de laborator numai frecvența bufeurilor de căldură a scăzut semnificativ din punct de vedere statistic. De asemenea, au fost observate unele ameliorări și ale altor manifestări. Nu s-a constatat nici o modificare semnificativă la analizele de laborator.

Pe baza acestor rezultate, autorul afirmă că „succinatul de estriol este un agent terapeutic perfect indicat în tratamentul tulburărilor postmenopauză, mai ales în cele vasomotorii".

C-TIN APREOTESEI

Cercetări fizice ale interacțiunii unor extracte peloidice indigene cu principalii solvenți polari

C. Caraman, Aneta Verbuță, Florica Dima, I. Mîndreci, M. Vasilescu

Facultatea de farmacie, Iași

În scopul extinderii posibilităților de valorificare terapeutică a unor extracte peloidice indigene (1, 2, 3), s-a cercetat interacțiunea acestora cu principalii solvenți polari utilizați la elaborarea soluțiilor de uz extern, în tehnica farmaceutică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Extractele peloidice cercetate au fost : Pelamar și extractul peloidic de Nicolina-Iași, numit convențional, de noi, Pelnicol. Extractele peloidice s-au dizolvat în concentrație de 1% în diferite amestecuri de apă-glicoli, în anumite proporții, după formulele din tabelul I.

Tabelul I

Soluțiile cu extracte peloidice cercetate

Ingredientul	Formula în g sau ml											
	A	B	C	D	1	2	3	4	5	6	7	8
Pelamar					1		1		1		1	
Pelnicol						1		1		1		1
Alcool	25				25	25						
Glicerină		50					49	49				
Propilenglicol			50						49	49		
Polietilenglicol-200				33							49	49
Apă	75	50	50	67	74	74	50	50	50	50	50	50

Atît Pelamarul, cît și Pelnicolul au dat soluții clare, cu excepția amestecurilor de apă-propilenglicol. În aceste cazuri are loc formarea unei suspensii foarte fine, care sedimentează în timp, indiferent de ordinea de adăugare a componentelor.

În vederea stabilirii interacțiunii între componentele soluțiilor de extracte peloidice luate în lucru, s-au determinat, după preparare și la intervale de timp determinate, în procesul conservării, următorii

indici fizici de calitate : conductibilitatea electrică, indicele de refracție și pH-ul.

Determinarea conductibilității electrice a urmărit să evalueze eventualele modificări ale concentrației ionilor, mobilitatea și sarcina lor electrică. Valorile experimentale sînt redate în tabelul II.

Din tabel se constată valori foarte scăzute la soluțiile martor (A, B, C, D), dar care cresc evident în prezența extractelor peloidice (formulele 1—8). În cazul soluțiilor de extracte peloidice, se constată valori mai scăzute la Pelnicol, comparativ cu Pelamarul, indiferent de sistemul de solvenți utilizat, sau de tipul de glicol adăugat în apă.

În procesul conservării nu se constată variații esențiale în intervalul de 1—7 zile, dar după 90 zile valorile scad semnificativ, ajungînd la aproximativ jumătate față de valorile inițiale. Acest comportament se înregistrează la ambele extracte peloidice, indiferent de tipul de glicol adăugat la apă.

În vederea evaluării unor proprietăți optice ale soluțiilor cercetate, s-a determinat indicele de refracție, cu ajutorul refractometrului Abbé, la temperatura de 23°C. Rezultatele experimentale sînt prezentate în tabelul III.

Din tabel se constată că fiecare soluție de extract peloidic (formulele 1—8) are o valoare specifică, diferită de cea a martorilor (formulele A, B, C, D). La toate sistemele de solvenți cercetate, Pelnicolul dă valori ale indicelui de refracție mai reduse, comparativ cu Pelamarul. În procesul conservării, atît la martori, cît și la soluțiile cu extracte peloidice, indicele de refracție se menține la valoarea inițială, timp de 7 zile, iar după 90 de zile crește ușor, indiferent de natura glicolului utilizat.

Un alt parametru, utilizat pentru caracterizarea soluțiilor cu extractele peloidice cercetate, a fost pH-ul, care s-a determinat potențiometric. Rezultatele sînt redate în tabelul IV.

Din tabel, se constată că soluțiile martor, cu excepția amestecului apă-PEG, au un pH ce variază în limite fiziologice. Adaosul de Pelamar sau Pelnicol crește pH-ul la toate sistemele de solvenți cercetate, atingînd uneori la valori ce depășesc limitele fiziologice ale soluțiilor de uz extern.

În procesul conservării au loc scăderi ale valorilor înregistrate de pH, atît la martori, cît și la soluțiile cu extracte peloidice. De remarcat este scăderea pH-ului la soluția de Pelnicol în amestecul de apă-PEG 200, care este progresivă cu timpul de conservare, începînd cu a 3-a zi și devenind semnificativă după 90 de zile.

În vederea caracterizării din punct de vedere termic, soluțiilor li s-a determinat căldura specifică C. folosindu-se metoda amestecurilor. Valorile lui C sînt redate în tabelul V.

Analizînd datele din tabelul V, se constată că la sistemele apă-alcool și apă glicerină, adaosul de Pelamar, ridică, iar adaosul de Pelnicol coboară ușor valoarea acestui parametru.

În cazul amestecurilor apă-propilenglicol și apă-PEG se constată reduceri ale căldurii specifice la adaosul de Pelamar.

În procesul conservării, se constată reduceri ale acestui parametru atît la amestecurile de solvenți, cît și la soluții ; creșteri ușoare apar în cazul amestecurilor hidro-alcoolice și hidro-glicerinat cu Pelnicol.

Tabelul II

Conduetibilitatea electrică exprimată în mS

Numărul zilelor	Formula (conform tabelului I)											
	A	B	C	D	1	2	3	4	5	6	7	8
0	$26,10^{-3}$	$5,2 \cdot 10^{-3}$	$4,75 \cdot 10^{-3}$	$59 \cdot 10^{-3}$	11,7	8,1	4,5	3,0	4,3	4,20	8,3	5,1
1	$21,1 \cdot 10^{-3}$	$5,2 \cdot 10^{-3}$	$4,3 \cdot 10^{-3}$	$59 \cdot 10^{-3}$	11,7	8,0	4,5	3,0	4,3	4,20	8,3	5,4
3	$17,8 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$	$4,1 \cdot 10^{-3}$	$59 \cdot 10^{-3}$	12,0	8,0	4,8	3,1	5,0	4,10	8,4	6,1
7	$16,5 \cdot 10^{-3}$	$4,7 \cdot 10^{-3}$	$6,6 \cdot 10^{-3}$	$54 \cdot 10^{-3}$	12,0	8,3	4,8	2,7	5,1	3,95	7,4	5,6
90	$13,8 \cdot 10^{-3}$	$2,8 \cdot 10^{-3}$	$5,1 \cdot 10^{-3}$	$53 \cdot 10^{-3}$	5,01	3,4	1,9	1,1	1,8	1,59	3,1	2,3

Tabelul III

Indicele de refracţie

Numărul zilelor	Formula (conform tabelului I)											
	A	B	C	D	1	2	3	4	5	6	7	8
0	1,3462	1,4051	1,3889	1,3790	1,4060	1,3470	1,4032	1,3481	1,3880	1,3840	1,3790	1,3760
1	1,3462	1,4051	1,3889	1,3790	1,4060	1,3470	1,3032	1,3481	1,3880	1,3840	1,3790	1,3760
3	1,3462	1,3051	1,3889	1,3790	1,4060	1,3470	1,4032	1,3481	1,3880	1,3840	1,3790	1,3760
7	1,3462	1,4051	1,3790	1,3790	1,4060	1,3470	1,4032	1,3481	1,3880	1,3840	1,3790	1,3760
90	1,3468	1,4080	1,3905	1,3816	1,4078	1,3475	1,4070	1,3483	1,3880	1,3870	1,3820	1,3783

Tabelul IV

Valorile pH-ului

Numărul zilelor	Formula (conform tabelului I)											
	A	B	C	D	1	2	3	4	5	6	7	8
0	7,20	7,50	7,50	4,70	9,80	9,90	9,45	9,40	9,50	9,80	8,50	7,70
1	7,20	7 50	7,50	4,65	9,80	9,90	9,45	9,40	9,50	9,80	8,50	7,70
3	7,20	7,50	7,50	4,50	9,80	9,80	9,45	9,40	9,50	9,80	8,50	6,60
7	7,20	7,30	7,50	4,25	9,70	9,70	9,45	9,25	9,50	9,60	8,50	6,60
90	7,10	7,00	7,25	4,20	9,50	9,10	9,40	8,80	9,40	9,10	8,40	5,80

Tabelul V

Valorile căldurii specifice în cal/gram/grad

Numărul zilelor	Formula conform tabelului I)										
	A	B	C	D	1	2	3	4	5	6	7
0	1,10	0,80	1,20	1,02	1,15	0,80	0,98	0,78	1,06	1,20	0,94
1	1,10	0,80	1,20	1,02	1,15	0,80	0,98	0,78	1,06	1,20	0,94
3	1,08	0,80	1,18	1,00	1,15	0,80	0,98	0,80	1,06	1,20	0,94
7	1,06	0,80	1,16	0,98	1,12	0,82	0,98	0,81	1,0	1,18	0,94
90	0,98	0,80	1,14	0,97	1,10	0,86	0,97	0,85	0,95	1,15	0,94

CONCLUZII

1. Atît Pelamarul, cît şi Pelnicolul au un coeficient de solubilitate mai redus în prezenţa propilenglicolului, comparativ cu PEG-200 şi glicerină.

2. Modificările semnificative înregistrate la determinarea conductibilităţii electrice confirmă că acest parametru poate fi luat ca element de bază în studiul soluţiilor cu extracte peloidice indigene.

3. Valorile crescute ale pH-ului, atît la soluţiile cu Pelamar, cît şi la cele cu Pelnicol, necesită adăugarea unui sistem tampon.

4. Variaţiile înregistrate în timpul conservării pentru toţi parametrii determinaţi conduc la presupunerea unor reale interacţiuni ce au loc între electroliţii şi componentele organice ale acestor extracte în soluţie.

Articol intrat în redacţie la 11.IX.1979

Indicele de clasificare : 615.838.7—014.11

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTESCU V. — *Viaţa med. (Buc.)*, 1974, 4, 181—183.

2. BELEA O., CRISTESCU V., POP GH. — *Produse farmaceutice*, Ed. medicală, Bucureşti, 1975, 6, 15—19.

3. * * * — Prospect editat de Biofarm, Bucureşti, 1974.

Considerații microbiologice privind acțiunea unor soluții de extracte peloidice indigene pentru uz extern

Natalia Stavri, C. Radu, Aneta Verbuță, C. Caraman

Facultatea de farmacie, Iași

Observațiile clinice și cercetările experimentale efectuate la noi în țară cu extracte peloidice indigene au demonstrat efectul lor antiinflamator în diferite forme de reumatism cronic și degenerativ (1—4).

Deoarece în literatura de specialitate nu am întîlnit cercetări microbiologice asupra extractelor peloidice, am abordat acest aspect, căutînd a pune în evidență o eventuală activitate antimicrobiană față de diferite specii de microorganisme.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au luat în studiu două peloidextracte : Pelamar și Pelnicol (produsul Pelnicol reprezintă un complex organo-mineral, extras din peloidul de Nicolina-Iași).

Extractele peloidice au fost condiționate sub formă de soluție medicamentoasă 1% în principalii solvenți polari, ca atare sau în amestec, solvenți utilizați în preparatele de uz extern (tabelul I).

Tabelul I

Soluțiile cu extracte peloidice cercetate

Ingredientul	Formula în *ml* sau *g*																
	1	1′	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	12′	13′	14
Apă	75	50	50	67	67	75	50	50	50	50	67	67	99	99	98	98	99
Alcool	25					24											
Glicerină		50					49	49									
Propilenglicol			50						49	49							
Polietilenglicol-200				33	33						32	32					
Pelamar						1		1		1		1	1		1		
Pelnicol					1		1		1		1			1		1	
Sol. fenosept 2‰															1	1	1

Proporțiile dintre solvenți au fost astfel alese, încît să nu impieteze asupra coeficientului de solubilitate a extractelor peloidice, obținîndu-se în toate cazurile soluții clare.

Soluțiile au fost testate față de următoarele microorganisme : *Staphylococcus Oxford, Bacil coli Bruxelles, Candida albicans, Streptococcus pyogenes, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis.*

Culturi de 24 de ore, în mediu lichid, au fost însămînţate pe plăci Petri cu geloză simplă, iar *Candida albicans* pe mediul Sabouraud. Pe fiecare placă însămînţată s-au plasat cilindri inoxidabili în care s-au repartizat aspetic, cîte 5 picături din fiecare probă. Plăcile s-au termostatat la 37°C, timp de 24 de ore.

REZULTATE

Soluţiile martor au fost ineficiente faţă de toate speciile testate, semnalizîndu-se o acţiune nesemnificativă a glicolilor asupra bacilului piocianic (soluţia hidro-glicerinată şi amestecul apă-propilenglicol).

Soluţiile cu extracte peloidice (formulele 4—14) au prezentat o evidentă acţiune antimicrobiană, producînd zone de inhibiţie cu diametre care ating uneori valori de 35—37 mm. Activitatea acestora s-a manifestat faţă de *Staphylococcus aureus Oxford, Bacil coli Bruxelles* şi *Bacillus subtilis,* germen aerob sporulat, rezistent în general la acţiunea antisepticelor. În toate cazurile, activitatea antimicrobiană a preparatelor cu Pelnicol a fost mai mare în comparaţie cu a preparatelor cu Pelamar şi s-au obţinut valori apropiate sau identice, după adaosul de fenosept.

Soluţiile cu extracte peloidice nu au prezentat acţiune antimicrobiană faţă de bacilul piocianic, *Candida albicans* şi streptococul hemolitic.

Testările microbiologice s-au efectuat la soluţiile cu extracte peloidice indigene şi după o conservare de 3—5 luni, menţinute la temperatura camerei, în anotimp călduros. Soluţiile şi-au menţinut aspectul şi sterilitatea.

Testarea activităţii antimicrobiene s-a făcut după aceeaşi tehnică, descrisă anterior, înlocuind streptococcul cu specia *Klebsiella pneumoniae.* Rezultatele înregistrate sînt prezentate în figura 1.

Activitatea antimicrobiană s-a menţinut la preparatele cu extracte de peloizi cu valori uşor reduse faţă de prima testare. La această determinare apare o diferenţiere netă între Pelnicol şi Pelamar, Pelnicolul fiind mai activ faţă de *Klebsiella pneumoniae,* pe cînd Pelamarul este ineficient.

CONCLUZII

1. Soluţiile de 1% Pelnicol şi de Pelamar, în vehicul apos cu conservant şi în sisteme cu principalii solvenţi polari utilizaţi în tehnica farmaceutică, nu-şi modifică aspectul şi sînt conservabile timp de 3—5 luni.

2. În concentraţia de 1%, extractele peloidice Pelnicol şi Pelamar manifestă o activitate antimicrobiană *in vitro* în special faţă de *Staphylococcus aureus Oxford, Bacil coli Bruxelles* şi *Bacillus subtilis.* Soluţiile cu Pelnicol sînt active şi faţă de *Klebsiella pneumoniae.*

3. Soluţiile cu Pelnicol prezintă o activitate antimicrobiană crescută, comparativ cu soluţiile de Pelamar, indiferent de solventul utilizat.

4. Soluţiile cu extracte peloidice nu au activitate faţă de : streptococul hemolitic, bacilul piocianic şi *Candida albicans.*

5. După 3—5 luni de conservare, se reduce activitatea antimicrobiană a soluţiilor cu extracte peloidice, mai accentuat la Pelamar şi uneori se produce anularea efectului (pentru formulele 5 şi 9, conform tabelului I).

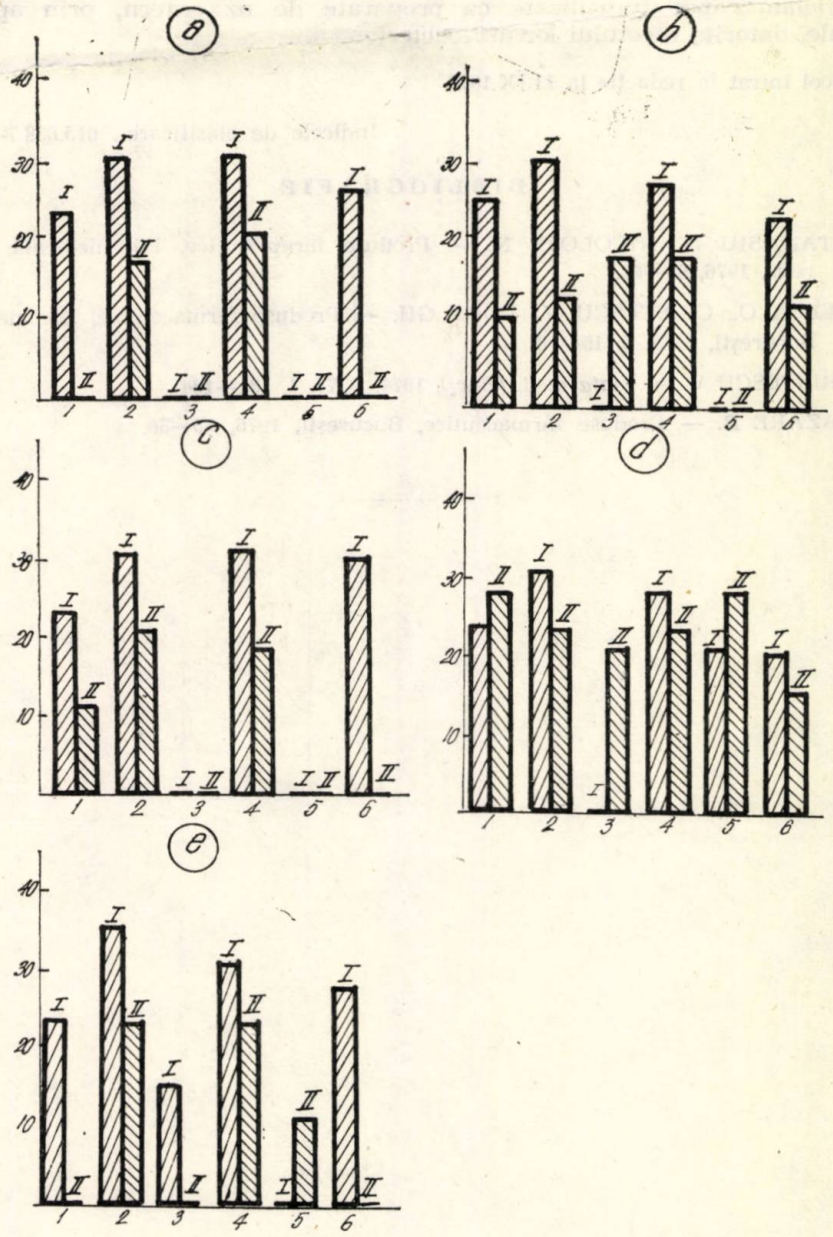


Fig. 1. — Activitatea antibacteriană a peloidextractelor dizolvate în sisteme de solvenţi polari.

a. Activitatea antibacteriană a peloidextractelor dizolvate în sistemul apă-alcool. *b*. Activitatea antibacteriană a peloidextractelor dizolvate în sistemul apă-glicerină. *c*. Activitatea antibacteriană a peloidextractelor dizolvate în sistemul apă-polietilenglicol. *d*. Activitatea antibacteriană a peloidextractelor dizolvate în sistemul apă-fenosept 2‰. *e*. Activitatea antibacteriană a peloidextractelor dizolvate în sistemul apă-propilenglicol. ***Legenda :*** 1. *Staphylococcus aureus Oxford*. 2. *Bacili coli Bruxelles*. 3. *Pseudomonas aeruginosa*. 4. *Bacillus subtilis*. 5. *Candida albicans*. 6. *Klebsiella pneumoniae*. I. Pelnicol. II. Pelamar.

6. După datele obținute, soluțiile cu extractele peloidice Pelnicol și Pelamar pot fi utilizate ca preparate de uz extern, prin aplicații locale, datorită efectului lor antibacterian.

Articol intrat în redacție la 11.IX.1979

Indicele de clasificare : 615.838.7—014.11

BIBLIOGRAFIE

1. ATANASIU D., NICOLOFF N. — Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1976, 65—67.
2. BELEA O., CRISTESCU V., POPA GH. — Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1975, p. 15—18.
3. CRISTESCU V. — *Viața med. (Buc.)*, 1974, *XXI*, 4, 181—184.
4. LAZARE B. — Produse farmaceutice, București, 1976, 35—36.

Oleum Helianthi produs în România. Analiza compoziției chimice

H. Popescu (Facultatea de farmacie Cluj-Napoca),
Aneta Verbuță (Facultatea de farmacie, Iași)

Uleiul de floarea soarelui reprezintă fracțiunea lipidică obținută din semințele de *Helianthus annuus L (Compositae)*. Pentru uzul farmaceutic, produsul trebuie să corespundă anumitor caractere organoleptice, constante fizico-chimice și condiții de puritate (12).

Despre compoziția chimică a uleiului de floarea soarelui produs în România se știe pînă în prezent că, sub formă de gliceride, conține 8—10% acizi saturați, 33—40% ac. oleic, 48—60% ac. linoleic și 3—5% ac. linolenic (6).

Lucrarea de față redă rezultatele obținute în urma aplicării procedeelor cromatografice și spectrofotometrice pentru identificarea și evaluarea cantitativă a principalelor componente din mai multe mostre de ulei de proveniență românească, produs în anii 1973—1975.

REZULTATE ȘI INTERPRETARE

În cromatogramele uleiului, efectuate pe strat subțire de silicagel G, cu fază mobilă de toluen + acetat de etil 90 + 10 (5), s-au revelat cu vanilină sulfurică 5 spoturi, dintre care primul, cu $R_f = 0,24—0,28$ este ß-sitosterol, următorul, $R_f = 0,29—0,33$ este ac. oleic, iar ultimul, $R = 0,68—0,77$ e asemănător martorului de trioleină (fig. 1).

În cromatogramele pe strat subțire lipofilizat (8), s-au revelat 4 suporturi : $R_f = 0,04—0,08$ trioleine, $R_f = 0,08—0,16$ și $R_f = 0,18—0,24$ alte două gliceride în componența cărora intră și ac. oleic, iar la $R = 0,80—0,90$ un spot identic cu martorul, alcătuit din totalul acizilor grași eliberați prin saponificare (fig. 2).

În cromatogramele circulare pe hîrtie lipofilizată (5, 7, 11), au fost identificați acizii alifatici superiori separați după saponificare (4, 12). Dintre acizii saturați s-au identificat pe această cale : ac. stearic $Rf = 0,77$, ac. palmitic $R_f = 0,83$ și ac. miristic $R_f = 0,87$. Dintre acizii nesaturați : ac. oleic $R_f = 0,84$ și ac. linoleic $R_f = 0,88$ (fig. 3).

Spectrul de absorbție în infraroșu al uleiului se caracterizează în primul rînd prin prezența grupelor de vibrații comune gliceridelor acizilor alifatici superiori : 2 960—2 835, 1 750—1 722, 1 694—1 615, 1 466—1 440, 1 374—1 358, 1 275—1 238, 1 180—1 130 cm^{-1}. Considerații analitice se pot face grație unor absorbții care s-au înregistrat la anumite numere de undă și care sînt considerate specifice (1, 2, 10). Pentru

gliceridele acizilor saturați, palmitic și miristic, pledează absorbția de la 1 750 cm^{-1}, dar și separat pentru radicalul palmitic cele de la 1 450 și 1 275 cm^{-1}, iar pentru radicalul miristic, la 1 238 cm^{-1}. Gliceridele acidului oleic se dovedesc spectral a fi constituite atît din ac. oleic propriu-zis, cît și din izomerul său în configurația *trans*, acidul elaidic :

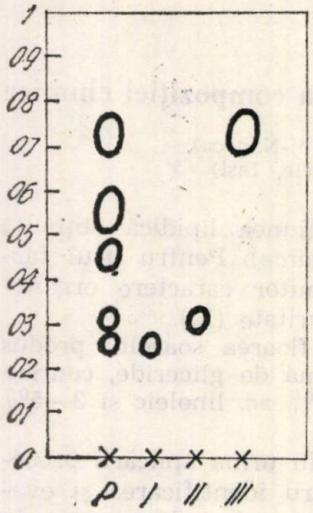


Fig. 1. — P = ulei ; I = β-sitosterol ; II = ac. oleic ; III = trioleină.

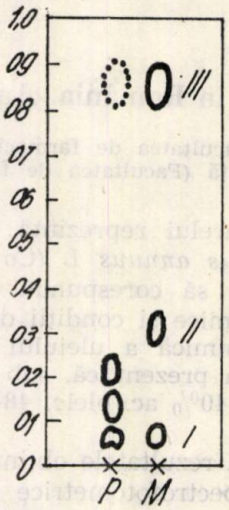


Fig. 2. — P = ulei ; I = trioleină ; II = trilinoleină ; III = acizi liberi.

Fig. 3 — I = ac. stearic ; II = ac palmitic ; III = ac. miristic ; IV = ac. oleic ; V = ac. linoleic.

oleinele dau maximele de absorbție de la 1 458 cm^{-1} iar elaidinele la 3 030 apoi 2 995 și 960 cm^{-1}. Gliceridele cu ac. linoleic absorb la 1 466,982 și 950 cm^{-1} (fig. 4).

Cromatograma în fază gazoasă (9) a acizilor obținuți prin saponificarea unei probe medii din 3 șarje industriale diferite arată, în ordinea crescîndă a timpului de retenție, mici cantități de acid miristic, 9,85% ac. palmitic, 3,48% ac. stearic, 25,57% ac. oleic (de fapt ac. oleic + ac. elaidic, după cum rezultă din spectrul IR), 60,59% ac. linoleic și 0,45% — un compus neidentificat (fig. 5).

CONCLUZII

În mai multe probe de ulei de floarea soarelui produs în anii 1973—1975, s-au identificat, prin cromatografie pe strat subțire, drept componente principale : trioleina și alte două gliceride cu ac. oleic, precum și mici cantități de acizi grași liberi, printre care acidul oleic și, de asemenea, β-sitosterol. Corelînd rezultatele interpretării spectrului în infraroșu al uleiului cu datele de cromatografie pe hîrtie și în fază gazoasă, în totalul acizilor obținuți după saponificare s-au determinat cantități mici de ac. miristic, 9,85% ac. palmitic, 3,48% ac. stearic, 25,57% ac. oleic + ac. elaidic, 60,59% ac. linoleic, 0,45% — un compus neidentificat.

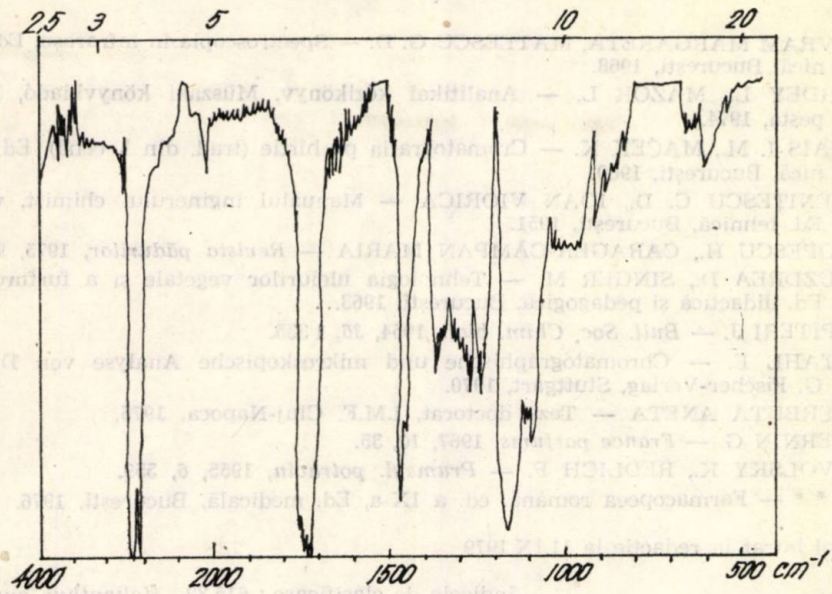


Fig. 4. — Spectrul în infraroșu al uleiului.

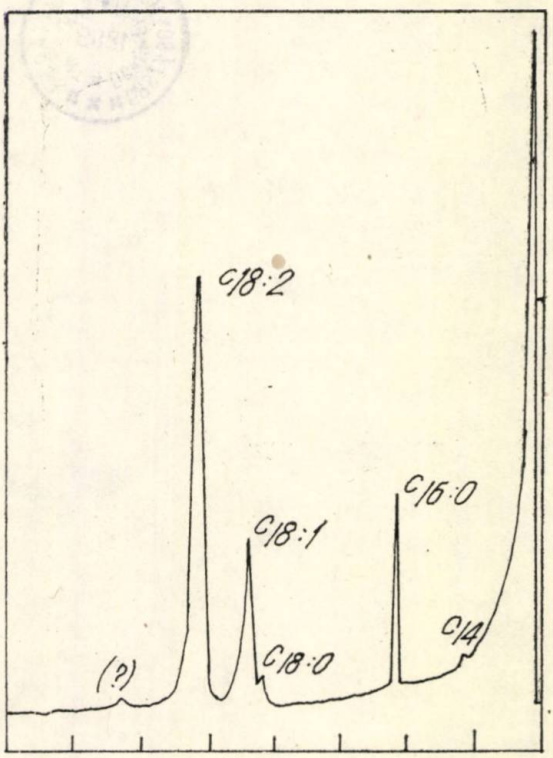


Fig. 5. — Gaz-cromatograma acizilor.

BIBLIOGRAFIE

1. AVRAM MARGARETA, MATEESCU G. D. — Spectroscopia în infraroşu, Ed. tehnică, Bucureşti, 1968.
2. ERDEY L., MAZOR L. — Analitikai kézikönyv, Műszaki könyvkiadó, Budapesta, 1974.
3. HAIS I. M., MAĆEK K. — Cromatografia pe hîrtie (trad. din l. cehă), Ed. tehnică, Bucureşti, 1960.
4. NENIŢESCU C. D., IOAN VIORICA — Manualul inginerului chimist, vol. I, Ed. tehnică, Bucureşti, 1951.
5. POPESCU H., CARAGEA-CÂMPAN MARIA — *Revista pădurilor*, 1975, *90*, 44.
6. PUZDREA D., SINGER M. — Tehnologia uleiurilor vegetale şi a furfurolului, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1963.
7. SPITERI J. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1954, *36*, 1 355.
8. STAHL E. — Chromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen, G. Fischer-Verlag, Stuttgart, 1970.
9. VERBUŢĂ ANETA — Teză doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1975.
10. VERNIN G. — *France parfums*, 1967, *10*, 35.
11. ZVOLSKY K., REDLICH P. — *Prumsyl. potravin*, 1955, *6*, 559.
12. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

Articol intrat în redacţie la 11.IX.1979

Indicele de clasificare : 615.32 *Helianthus annuusq*

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

К. Будяну, Василе Шунел, Т. Йорга, А. Чекал — *Синтез противораковых препаратов. Азотиериты с N-(р-аминобензоил)-L-аспарагиновыми и основаниями* 1

Елена Кристя, А. Миссир, В. Ризя, Р. Добрин, К. Джорджеску — *Фармакодинамическое исследование новых производных тиомочевины. Сообщение V* . . 7

И. Попа, Родика Георгиу, К. Богдан — *Из области промышленной токсикологии. Титрометрическое количественное определение метанола, а также и муравьиной и уксусной кислоты в воздухе* 17

Г. Зуки — *Спектрофотометрическое определение иона F^{+3} при помощи моноэтилового эстера альфа-п-бутиламино-о-гидроксибензил-фосфоновой кислоты (п-ВАНВF)* 21

Г. Зуки, В. Зотта — *Спектральное исследование элементов из класса фосфоновых кислот. Сообщение I. Использование IR азопроизводных альфа-N-п-бутиламино)-о-гидрокси бензил-фосфоната этила* 31

Г. Зуки, В. Зотта, Мария Някшу — *Исследование производных из класса фосфоновых кислот. Сообщение I. Азопроизводные альфа-(N-п-бутиламино)-о-гидроксибензил фосфоната этила* 37

К. Мэрджиняну, Отилия Бугнариу, Лучия Бота, Ильдико Хинц, Мария Полиниченку, Вера Шварц — *Сравнительное тестирование чувствительности грибков «К а н д и д а а л ь б и к а н с» к различным противобактериальным и фунгицидным препаратам. Сообщение I* 43

К. Караман, Анета Вербуцэ, Флорика Дима, И. Мындреч, М. Василеску — *Физикальное исследование некоторых местных производства пелоидиновых экстрактов главных пелоидиновых растворителей* 53

Наталия Ставри, К. Раду, Анета Вербуцэ, К. Караман — *Микробиологические наблюдения по вопросу действия некоторых разведений пелоидиновых местного производства экстрактов для наружного использования* 57

Х. Попеску, Анета Вербуцэ — *O l e u m h e l i a n t h i румынского производства. Анализ химического состава* 61

Рецензии

Рефераты

1980 OKT 20

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

C. Budeanu, V. Șunel, T. Iorga, Al. Cecal — *Sinteze de substanțe anticanceroase. Azotiperite cu suport de derivați ai N-(p-aminobenzoil)-L-asparaginei* 1

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, R. Dobrin, C. Georgescu — *Cercetări farmacodinamice asupra unor noi derivați de tiouree. Nota V* . . 7

I. Popa, Rodica Gheorghiu, C. Bogdan — *Contribuții la toxicologia industrială. Dozarea titrimetrică a metanolului, precum și a acizilor formic și acetic din aer* 17

Gh. Zuchi — *Determinarea spectrofotometrică a ionului Fe^{3+} cu esterul monoetilic al acidului γ-n-butilamino-o-hidrozibenzilfosfonic (n-BAHBF).* 21

Gh. Zuchi, V. Zotta — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosforici. I. Studiul în IR al unor derivați azoici ai α-(-N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil* 31

Gh. Zuchi, V. Zotta, Maria Neacșu — *Cercetări în clasa acizilor fosfonici. I. Derivați azoici ai γ-(N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil* 37

C. Mărgineanu, Otilia Bugnariu, Lucia Bota, Ildiko Hintz, Maria Polinicencu, Vera Schwartz — *Testarea comparativă a sensibilității Candidei albicans la diferite preparate antibacteriene și antifungice. Nota I.* . 43

C. Caraman, Aneta Verbuță, Florica Dima, I. Mîndreci, M. Vasilescu — *Cercetări fizice ale interacțiunii unor extracte peloidice indigene cu principalii solvenți polari* 53

Natalia Stavri, C. Radu, Aneta Verbuță, C. Caraman — *Considerații microbiologice privind acțiunea unor soluții de extracte peloidice indigene pentru uz extern* 57

H. Popescu, Aneta Verbuță — *Oleum helianthi produs în România. Analiza compoziției chimice* 61

Recenzii

Referate

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 127/6611/979"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. – 2021

41 500

Lei 6

E 2159 04

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR CONSTANTINESCU
Redactor responsabil de redacție : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1980

CONTENTS

Page

Original Works, Experimental Investigations

Gh. Morait, Gh. Zuchi, Silvia Creangă — *A New Organic Reactant, the Monoethylenic Ester of Isobutylamino-O-Hydroxybenzylphosphonic Acid (iso-BAHBP) Used in the Analysis of Sulfonamides* 65

V. Galea, Alexandrina Sâncrăian — *The Deleterious Effect of Aminophenazone Associated with Nitrite* 73

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ştefania Mutu — *Study on the Release of Some Active Substances from Ointments with an Indigenous Semisynthetic Glyceride Base* 79

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — *The Utilization of Reactants with Phosphonic Groups in Quantitative Analysis, a New Method for the Spectrophotometric Determination of Sulfadimidine* 85

Lucia Murgu, D. Dobrescu, N. Oiţă, Delia Ardelean, Mirela Nicolescu — *Pharmacodynamic Study of Water-Soluble Rutoside-Mg* 93

T. Iorga, C. Ciugureanu, I. Iorga — *Study of the Biologic Activity of Some New Thiosemicarbazides and Their Derivatives with a Triazol and Thiadiazol Nucleus. I. Toxicity Testing* 103

Lucia Murgu, Maria Radu — *The Action of Some Substances on Blood Platelets — Experimental Pharmacodynamic Study* 115

Elena Curea, S. Leucuţa, Stellina Tămaş — *The Availability of Alopurinol in Tablets* 123

Reviews

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVIII APRILIE 2 IUNIE 1980

LUCRĂRI ORIGINALE, CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Un nou reactiv organic, esterul monoetilic al acidului izo-butilamino-O-hidroxibenzilfosfonic (izo-B.A.H.B.F.) utilizat în analiza sulfamidelor

Gh. Morait, Gh. Zuchi, Silvia Creangă

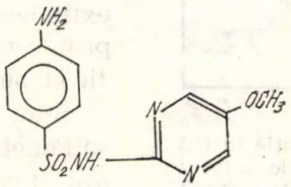
Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie București

REZUMAT *S-a efectuat un studiu fizico-chimic spectral asupra reacției de culoare dată de sulfametoxidiazina și acidul izobutilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (izo-B.A.H.B.F.). S-au determinat spectrele în U.V. și vizibil atît ale reactanților, ale produșilor intermediari, cît și ale colorantului și s-au interpretat spectrele obținute.*

Pe baza datelor obținute, s-a stabilit o metodă de dozare spectrofotometrică a sulfamidei, determinările fiind făcute la 468,21 nm.

Coloranți
Sulfadimetoxinum
Analiză chimică

Sulfametoxidiazina (sulfametina, Bayrena), sulfamidă cu nucleu pirimidinic este 5-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina.

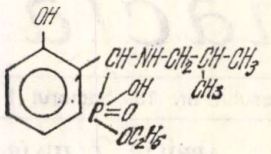


Proprietățile determinate de prezența în molecula sulfamidei a funcțiilor acide (—SO_2NH—) și bazice (—NH_2 și heterociclu), care constituie și caracterele analitice cele mai importante, au servit la determinări calitative și cantitative.

Literatura de specialitate citează pentru determinarea cantitativă a sulfametoxidiazinei o serie de metode chimice (1—7) și fizico-chimice (8—10).

În cercetările noastre, urmărind să utilizăm esterul monoetilic al acidului izo-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (izo-B.A.H.B.F.) sinteti-

zat de unul din autori (11—12) la determinarea cantitativă a sulfametoxydiazinei s-a întreprins un studiu spectral asupra reacției de culoare dată de sulfamida diazotată și reactivul izo-B.A.H.B.F.



Pentru aceasta s-au făcut determinări spectrale în U.V. și V.I.S. atît asupra reactanților, cît și asupra produșilor de reacție.

SPECTRELE ÎN U.V. ALE SULFAMETINEI

S-au determinat spectrele în U.V. ale sulfametinei în diferiți solvenți, la un spectrofotometru Spekord U.V. — V.I.S., folosind cuve de 1 cm.

Sulfametina dizolvată în metanol ($3{,}75.10^{-4}$ m) prezintă benzi de absorbție corespunzătoare tranzițiilor posibile determinate de structura moleculară.

Prezența nucleelor aromatice (benzenic și pirimidinic) este caracterizată prin benzile E (etilenice) și B (benzenoidice) datorate tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ (benzile N—V) cu maxime la 217,3 nm, 272,3 nm, precum și benzile K datorate tot unei tranziții π—π^* cu maximum de intensitate la 231,48 nm (fig. 1).

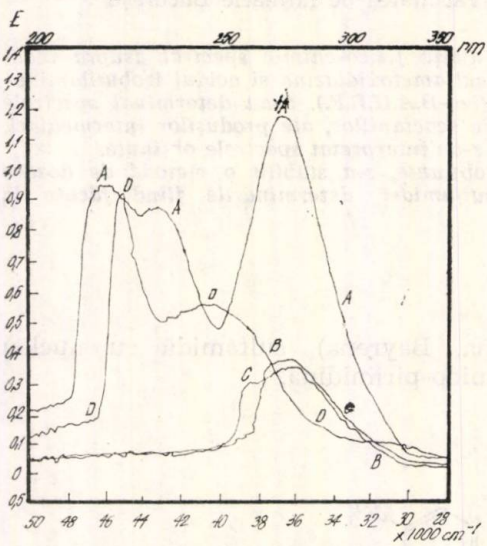


Fig. 1. — Spectrul de absorbție în U.V. al sulfametinei în funcție de solvent : metanol sol. $3{,}752.10^{-4}$ m (A) ; D.M.F. sol. $1{,}605.10^{-5}$ m (B) ; D.M.S.O. sol. $1{,}499.10^{-6}$ m (C) ; NaOH sol. $1{,}508.10^{-5}$ m (D).

Prezența substituenților —NH_2 (efect + E) și a grupării —SO_2—NH (efect — E), datorită conjugării cu sextetul aromatic, produce o deplasare batocromă a benzilor corespunzătoare tranzițiilor, ca urmare a creșterii densității pe nucleele aromatice și a extinderii sistemului cromofor prin conjugarea nucleului aromatic cu substituenții.

S-au determinat și spectrele sulfametinei dizolvată în D.M.F. (sol. $1{,}605.10^{-5}$ m) (B) ; D.M.S.O. sol. $1{,}499.10^{-6}$ m (C) ; NaOH sol. $1{,}508.10^{-5}$ m (D) (vezi fig. 1).

SPECTRUL ÎN U.V. AL REACTIVULUI

Esterul etilic al acidului izo-butilamino-o-hidroxibenzil-fosfonic (izo-B.A.H.B.F.) în soluție 2.10^{-4} m prezintă, datorită structurii sale moleculare (nucleu aromatic disubstituit cu grupările -OH și alchilaminate), benzi caracteristice tranzițiilor electronice.

În spectrul U.V. (fig. 2) apare benzile E cu maxim la 224 nm și B cu maxim la 280,5 nm. Substituentul — OH produce o deplasare batocromă a benzii caracteristice nucleului benzenic.

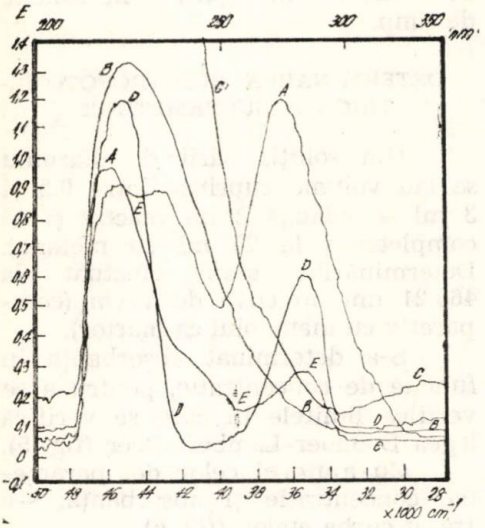


Fig. 2. — Spectrul de absorbție în U.V. al sulfametinei sol. $3{,}752.10^{-4}$ m (A) ; al sării de diazoniu sol. $3{,}752.10^{-5}$ m (B) ; $3{,}752.10^{-4}$ m (C) ; al reactivului izo-B.A.H.B.F. sol. $2{,}10^{-4}$ m (D) și azoclorantului fosforinic sol. $1{,}50.10^{-5}$ m (E).

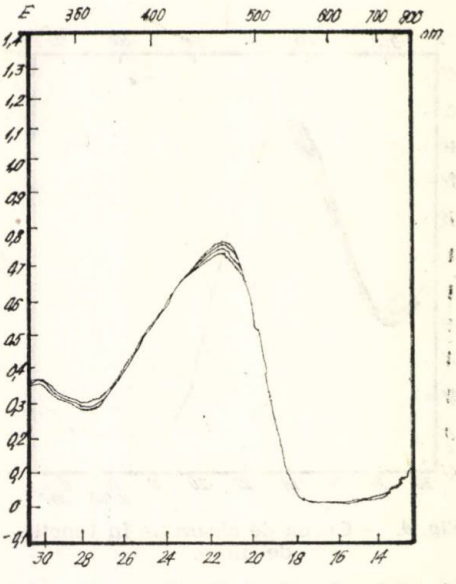


Fig. 3. — Spectrul de absorbție în vizibil al azoclorantului fosfonic.

SPECTRUL AZOCOLORANTULUI

Sulfamida diazotată formează cu esterul etilic al acidului izo-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (izo-B.A.H.B.F.) în mediu alcalin un compus colorat în roșu-portocaliu.

Acest azocolorant în soluție alcoolică $1{,}5.10^{-5}$ m, avînd în moleculă gruparea cromoforă —N = N—, produce deplasări batocrome ale benzilor datorate tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ (vezi fig. 2). Totodată, el absoarbe și în vizibil (fig. 3), prezentînd un maxim la 468,21 nm.

Dată fiind capacitatea reactivului izo-B.A.H.B.F. de a forma coloranți cu sulfametina, am căutat să stabilim condițiile tehnice de determinare cantitativă spectrofotometrică a acestei sulfamide. În acest sens s-a determinat variația absorbanței în funcție de lungime de undă, de timp și de concentrație.

TEHNICA PREPARĂRII AZOCOLORANTULUI

Într-un balon cotat, de 25 ml, se aduc 3 ml soluție metanolică de sulfametină (0,1053%) ; se adaugă 3 ml acid clorhidric 2 n, 3 ml azotit de sodiu 1%. După un repaus de 3 minute, se adaugă 5 ml uree sol. 5%, se agită puternic și apoi se completează cu metanol, la semn. Se răcește pe gheață pînă la 5°C, după care se adaugă peste soluția alcalină a reactivului izo-B.A.H.B.F., obținută din 3 ml soluție reactiv 2.10^{-4} m

și 3 ml hidroxid de sodiu 4 n. Se agită și se lasă în repaus 75 minute, timp în care coloraţia devine stabilă.

Cu această soluţie se fac determinările absorbanţei în funcţie de lungime de undă și de timp.

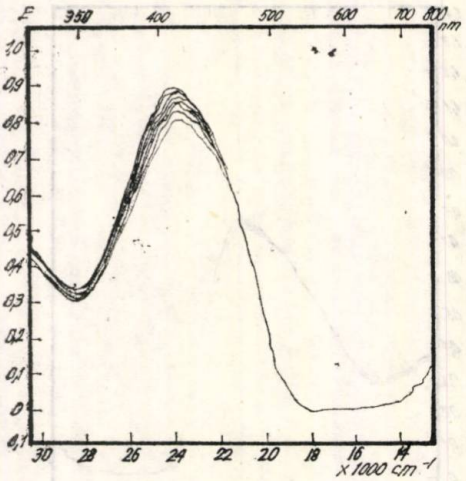


Fig. 4. — Curba de absorbţie în funcţie de timp.

În figura 3 se prezintă variaţia absorbanţei în funcţie de lungimea de undă, iar în figura 4 în funcţie de timp.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A SULFAMETINEI

Din soluţia sării de diazoniu se iau volume cuprinse între 0,5 și 3 ml se adaugă 2 ml reactiv și se completează la 25 ml cu metanol. Determinările s-au efectuat la 468,21 nm, în cuve de 1 cm (comparativ cu metanolul ca martor).

S-a determinat absorbanţa în funcţie de concentraţie, pentru a se verifica limitele în care se verifică legea Bouguer-Lambert-Beer (fig. 5).

Cu ajutorul celor doi parametri, concentraţie și absorbanţă, s-a trasat curba etalon (fig. 6).

Metoda permite determinarea spectrofotometrică a sulfametinei în concentraţiile cuprinse între 5,246 și 31,46 mμ/ml, domeniu în care se aplică legea Bouguer-Lambert-Beer.

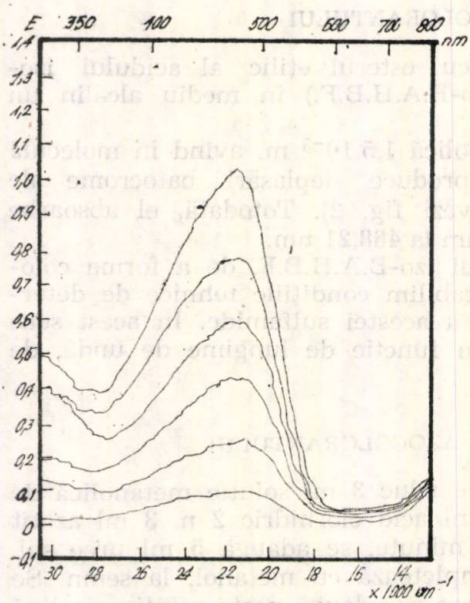


Fig. 5. — Curba de absorbţie în funcţie de concentraţie.

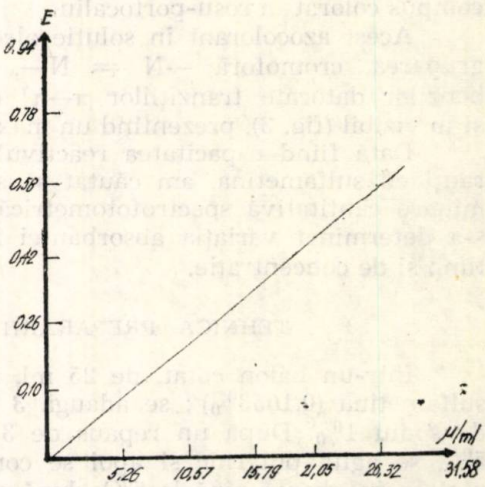


Fig. 6. — Curba de absorbţie în funcţie de concentraţie (curba etalon).

S-a calculat absorbtivitatea specifică (densitatea optică specifică), considerînd valorile înscrise pe curba etalon :

$$a_{1cm}^{1\%} = 26,83\,;\ a_{1cm}^{1\gamma/ml} = 0,02683$$

Valorile obţinute experimental au fost verificate prin calculul statistic, folosind analiza regresiei şi χ^2.

În tabelul I se prezintă rezultatele obţinute la determinarea spectrofotometrică a sulfametinei, iar tabelul II cuprinde datele şi rezultatele intermediare ale calculului statistic efectuat la calculator.

Tabelul I

Variaţia absorbanţei în funcţie de concentraţie

Nr. crt.	Sulfametină luată în lucru	Absorbanţa	Datele prelucrării statistice
1	0,000005244	0,08	n = 6
2	0,000010480	0,24	$\overline{X}$ = 0,000018348
3	0,000015720	0,40	$\overline{Y}$ = 0,4950
4	0,000020970	0,57	σx = 0,008982
5	0,000026220	0,75	σy = 0,29190
6	0,000031460	0,93	r = 0,99
			tg α = 0

$x = 0,03108\ y + 0,0024657\,;\ y = 32,16x - 0,0792229$

S-a calculat coeficientul de corelaţie „r" (= 0,99), care arată dependenţa liniară dintre concentraţie şi absorbanţă, iar ecuaţia de regresie demonstrează existenţa a două drepte care se confundă (tg α = 0).

CONCLUZII

Esterul monoetilic al acidului izo-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (izo-B.A.H.B.F.) formează cu sulfamida diazotată, prin condensare, un compus colorat în galben-portocaliu.

S-au determinat spectrele de absorbţie în U.V. şi vizibil ale reactanţilor şi produşilor de reacţie în diferiţi solvenţi, făcîndu-se atribuirea benzilor de absorbţie.

Reacţia de diazotare şi de cuplare a sulfametinei cu reactivul izo-B.A.H.B.F. a fost folosită la instituirea unei metode spectrofotometrice de determinare a sulfametinei, compusul rezultat avînd o absorbanţă maximă la 468,21 nm.

S-a determinat variaţia absorbanţei în funcţie de concentraţie, pentru a se verifica limitele de încadrare a legii Bouguer-Lambert-Beer şi în funcţie de timp, compusul fiind stabil după 75 minute. Rezultatele determinărilor spectrofotometrice au fost interpretate statistic prin analiza regresiei ; coeficientul de corelaţie „r" (= 0,99) arată dependenţa liniară dintre concentraţie şi absorbanţă, iar ecuaţia de regresie demonstrează existenţa a două drepte care se confundă (tg α = 0).

Metoda stabilită este exactă şi reproductibilă, permiţînd dozarea cantităţilor mici de sulfametină.

Tabelul II

Rezultatele intermediare ale calculului statistic prin metoda regresiei

Nr. crt.	X	X^2	Y	Y^2	X.Y	(x + y)	$(x + y)^2$
1	0,000005244	$0,027499536.10^{-9}$	0,08	0,0064	0,00000041952	0,080005244	0,006400839067499536
2	0,000010480	$0,109830400.10^{-9}$	0,24	0,0570	0,00000251520	0,240010480	0,05760503050983040
3	0,000015720	$0,247118400.10^{-9}$	0,40	0,1600	0,00000628800	0,400015720	0,160012576247118400
4	0,000020970	$0,439740900.10^{-9}$	0,57	0,3249	0,00001195290	0,570020970	0,324923906240040900
5	0,000026220	$0,687488400.10^{-9}$	0,75	0,5625	0,00001966500	0,750026220	0,562539330687488400
6	0,000031460	$0,989731600.10^{-9}$	0,93	0,8649	0,00002925780	0,930031460	0,804958516591531600
	0,000110094	$2,501409236.10^{-9}$	2,97	1,9763	0,00007009842	2,970110094	1,976440199343509236

$N = 6$; $\overline{X} = 0,000018348$; $\overline{Y} = 0,4950$; $\sigma_x = 0,008982$; $\sigma_y = 0,29190$; $r = 0,99$; $tg\,\alpha = 0$

$x = 0,03108\ y + 0,0024657$; $m_1 = 32,16$

$y = 32,16\ x - 0,0792229$; $m_2 = 32,16$

BIBLIOGRAFIE

1. RESIBOIS B., PICART B. — *Bull. Soc. Pharm.*, 1970, 1, 35—50.
2. CREANGĂ SILVIA — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1973.
3. RINK M., REIMHOFER M., ROEHMER H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1963, *103*, 23, 179 ; *C.A.*, 1963, *59*, 8, 8 546 b.
4. ABDINE N., ABDEL SAYED W. S. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, *14*. 11, 761.
5. BLAGOJEVIC Z., BRADIC P. — *Arch. Farm. Beograd.*, 1960, 4, 193—196.
6. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
7. COVACCO C.C.A., FALCAO F. F. — *Rev. Port. Farm.*, 1966, *16*, 1, 1—8 ; *C.A.*, 1966, *65*, 3, 3 675 b ; *C.A.*, 1967, 66, 98 557 x.
8. OK CHI WAN, KYUN YUNY Hoo-Yakhak Hoeyi, 1969, 13, 2—3 5—6, (Korean) ; *C.A.*, 1970, 73, 4, 18 511 j.
9. BALOESCU C. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti.
10. VIGNOLI L., CRISTAU B., DEFRETIN P. — *An. Pharm. Franç.*, 1965, *23*, 12, 715—26 ; *C.A.*, 1966, *65*, 2, 2 065 e.
11. ZUCHI GH. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1973.
12. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, 26, 12.

Articol intrat în redacţie la 15.XII.1979.

Indicele de clasificare : 615.778.2:615.778.25

SUMMARY

Gh. Morait, Gh. Zuchi, Silvia Creangă — A NEW ORGANIC REACTANT, THE MONOETHYLIC ESTER OF ISOBUTYLAMINO-HYDROXYBENZYLPHOSPHONIC ACID (ISO-B.A.H.B.P.) USED IN THE ANALYSIS OF SULFONAMIDES

A spectral physicochemical study was carried out on the colour reaction of sulfametoxydiazine and iso-butylamino-hydroxybenzylphosphonic acid (iso-B.A.H.B.P.). The spectra in ultraviolet and visible light of the reactants, intermediate products and dye were determined and interpreted.

On the basis of the results obtained a method was developed for the spectrophotometric determination of sulfonamide at 468,21 nm.

РЕЗЮМЕ

Г. Мораит, Г. Зуки, Сильвия Крянгэ — НОВЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ РЕАКТИВ, МОНОЭТИЛОВЫЙ ЭФИР ИЗОБУТИЛАМИНА-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ИЗО-Б.А.Г.Б.Ф.), ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ДЛЯ АНАЛИЗА СУЛЬФАМИДОВ.

Авторы провели спектральное физико-химическое исследование цветной реакции, вызываемой сульфаметоксидиазином и изобутиламино-О-гидроксибензилфосфоновой кислотой (изо-Б.А.Г.Б.Ф.). Определялись спектры в видимом и в ультрафиолетовом свете как реактантов и межуточных веществ, так и окрашивающего вещества, после чего интерпретировались полученные спектры.

На основании полученных данных, установлен метод спектрофотометрической дозировки сульфамида, причем определения производились при 468,21 *nm*.

RECENZIE

ABRÉGÉ DE BIOCHIMIE VÉGÉTALE (TRATAT REZUMATIV DE BIOCHIMIE VEGETALĂ

J. L. Guignard

Ed. Masson et Cie, Paris, 1979, ed. a II-a, 263

Prima ediție a acestui tratat rezumativ, apărut în 1974, a făcut obiectul unei recenzii publicate în revistă (*Farmacia*, 1976, 4, 248—249, București).

Dezvoltarea impetuoasă a cercetărilor de biochimie vegetală din ultimii ani a dat posibilitate specialiștilor să aprofundeze și chiar să precizeze mecanismele numeroaselor sinteze organice complexe ce au loc în celulele plantelor inferioare și superioare. Totodată, s-a dovedit în mod convingător că la baza efectuării acestor biosinteze stau legile uzuale ale termodinamicii și chimiei organice, în care transportorii de hidrogen și energie, alături de catalizatorii biologici — adică enzimele — au un rol hotărîtor.

Profesorul J. L. Guignard, titularul disciplinei de botanică de la Facultatea de Științe Farmaceutice și Biologice a Universității René Descartes din Paris, apreciind importanța acestor noi cuceriri ale biochimiei vegetale în formarea profesional-științifică a studentilor în farmacie, a considerat oportun să reediteze, sub o formă mai completă și adusă la zi, tratatul său rezumativ de biochimie vegetală.

Din analiza comparativă a conținutului celor două ediții ale acestei lucrări se constată că ultima conține 15 capitole, în loc de 14. Deși primele 14 capitole ale acestei noi ediții abordează aceeași tematică în comparație cu prima ediție, totuși fiecare aduce o serie de date noi pe care cercetarea științifică din ultimii 5 ani le-a evidențiat.

Astfel, se constată că în cadrul problemelor privind fotosinteza. autorul a pus un accent deosebit și pe expunerea variantelor neelucidate înainte de 1974, ceea ce permite în prezent ca vegetalele, în functie de cantitatea majoră de metaboliți ce iau naștere în timpul acestui proces, să fie împărțite în cel puțin două categorii, și anume : plante de tip C_3 și plante de tip C_4. În primul caz, triozele constituie metaboliții majori inițiali, iar în al doilea caz, diacizii cu număr total de 4 C.

Tot datorită cuceririlor recente ale biochimiei vegetale a fost necesară adîncirea unei serii de probleme legate de procesele respiratorii și, în special, de cele privind diferențele dintre respirație obscură și fotorespirație.

Se știe că în ultimii ani cercetările referitoare la cunoașterea reacțiilor biosintetice de la nivelul celulei vegetale ocupă un loc important în sfera de preocupări a fitobiochimiștilor. Ele s-au finalizat cu elucidarea a numeroase aspecte necunoscute înainte de 1974, rezultate care se reflectă din plin în această nouă ediție a tratamentului.

Ultimul capitol (cap. 15), care figurează numai în această recentă ediție, tratează biochimia creșterii și dezvoltării nu numai a organelor, dar chiar a întregii plante, procese dependente de existența factorilor de creștere elaborați de celula vegetală și ale căror mecanisme de acțiune nu erau suficient de precizate anterior.

Mai trebuie subliniat că înțelegerea problemelor abordate în această lucrare este simțitor ușurată de numeroase scheme, grafice și figuri.

Acest tratat rezumativ se dovedește a fi de un real folos nu numai studenților în farmacie și biologie, dar și specialiștilor pe care-i interesează biochimia vegetală.

D. Gr. Constantinescu

Nocivitatea aminofenazonei în asociere cu nitrit

V. Galea, Alexandrina Sâncrăian

I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *Lucrarea cuprinde aspecte ale experimentului pe animal privind asocierea aminofenazonei, a noraminofenazonei cu nitrit și efectele produse prin formarea de compus nitrozo- și metaboliți periculoși.*

Aminophenazonum
Nitriți
Toxicitate

Aminofenazona, medicament pirazolonic, cu reacții secundare nedorite, este responsabilă de erupții cutanate, leucopenii și agranulocitoză (8). În prezența nitritului, crește periculozitatea acestui medicament și pare să se confirme faptul că acțiunea lui vătămătoare s-ar datora asocierii cu anumite substanțe (3, 5, 6, 7). Or, acidul nitros există permanent în sucul gastric și ar putea provoca nitrozarea aminelor secundare sau terțiare, ridicînd probleme de risc la concentrații mici (4, 9, 10, 11).

La ora actuală, este confirmat faptul că aminofenazona trece în 4-hidroxipirazolonă, iar dimetilamina în prezența nitritului dă naștere la dimetilnitrozamină (2) care, în continuare prin α-oxidare duce la metilcarbocation, astfel încît asocierea aminofenazonei cu nitrit ar induce un proces cancerigen. Menționăm că nitrozarea este posibilă și cu mono-N-metilpirazolonă, care este prima treaptă de demetilare.

METODA

Experimentul s-a făcut pe loturi de 10 șoareci albi, adulți, cu greutatea în jur de 25—30 g. S-a administrat zilnic, cu sonda, un amestec de aminofenazonă și nitrit de sodiu (1 mol la 3 moli). Doza folosită a fost astfel calculată, ca să nu depășească pe durata experimentului doza letală și să corespundă, prin extrapolare la om, unei doze terapeutice. Raportul de 1/3 este corespondentul molecular dintre aminofenazonă și nitrit, la posibilitățile de reacție.

Experimentarea a fost subcronică, pe o durată de 30 de zile. S-a urmărit : comportamentul, reactivitatea generală, dezvoltarea animalelor, iar din 10 în 10 zile am controlat, după sacrificarea unor animale, organele interne (ficat, rinichi, suprarenală) prin examen histologic.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Starea generală a animalelor tratate cu amestec de aminofenazonă şi nitrit de sodiu era diferită de cea a animalelor martor, în sensul că erau apatice, somnolente, cu suflu greoi şi rar, cu aspect oripilat (păr zburlit) ; unii dintre şoareci prezentau o pronunţată ascită, cu abundenţă de lichid. Este ştiut că derivaţii pirazolonici afectează funcţia citoformatoare a măduvei osoase, troficitatea peretelui capilar şi permeabilitatea ; (8) acţiunea aminofenazonei în special asupra peretelui capilar provoacă extravazări cu caracter exsudativ, multiform, fiind favorizată de efectul vasodilatator al nitritului, dezvoltînd un proces exsudativ exacerbat. Acest mecanism asociat ar explica fenomenul ascitic apărut în experimentul nostru. Examenul bacteriologic al lichidului ascitic a constatat o infecţie de bacili Coli şi o floră microbiană polimorfă. Greutatea animalelor este mult mărită, faţă de normal (44—46 g). Macroscopic, organele animalelor din acest lot erau crescute, cu aspect pătat deschis. Letalitatea din acest lot a fost semnificativ mărită (şoarecii netrăind mai mult de 23 zile). În aceleaşi condiţii experimentarea noraminofenazonei cu nitrit de sodiu apare fără modificarea aspectului macroscopic şi fără nici un deces.

Examenul microscopic al sîngelui şi organelor, executat de dr. L. Olteanu de la Serviciul de anatomie patologică al Spitalului clinic judeţean din Cluj-Napoca, a arătat de asemenea modificări evidente, prezentate în cele ce urmează :

— Tabloul sanguin, în comparaţie cu cel normal : în cazul amestecului de aminofenazonă cu nitrit de sodiu, se produce o hipergranulocitoză cu limfopenie (o creştere pronunţată de polinucleare segmentate şi o scădere mult sub limită a procentului de limfocite) $P < 0{,}01$—$0{,}05$. Faţă de modificările produse de aminofenazonă şi, respectiv, nitrit de sodiu, administrate singure, se poate spune că aceste efecte exagerate par să se datoreze sumării acţiunii celor două substanţe sau că ar putea să fie o primă fază de iritaţie a granulocitopoiezei, care ar produce inhibiţia ulterioară sau chiar o acţiune asupra limfocitelor, care necesită perioade mai lungi de expunere cu loturi de şoareci tineri. În comparaţie, lotul cu noraminofenazonă şi nitrit de sodiu nu arată modificări semnificative ; doar monocitele sînt mai crescute faţă de normal (tabelul I).

Tabelul I

	Normal	Aminofenazona şi $NaNO_2$ (după 10 zile)	Noraminofenazona şi $NaNO_2$ (după 30 zile)
Polinucleare nesegmentate	3%	3%	5%
Polinucleare segmentate	25—50%	71—79%	45—47%
Eozinofile	0,5—3%	—	1%
Bazofile	1—3%	—	—
Limfocite	40—70%	11—21%	31—52%
Monocite	1—7%	8%	21%

Secțiunile pe organe, la șoarecii la care s-a administrat amestec de aminofenazonă și nitrit de sodiu, prezintă următoarele aspecte : după 10 zile cu doza de 2 mg/șoarece respectiv 80 mg/kilocorp aminofenazonă, care prin extrapolare la om revine la 0,50 g/om, provoacă la șoarece primele semne de modificări în organele interne, chiar pînă la letalitate. De exemplu, ficatul, deși are structura păstrată, are modificări distrofice hidroprotidice. Prezintă în unele cîmpuri distrofie grasă și cîmpuri limitate de necroză tisulară (fig. 1). După 20 de zile, modificările sînt mai concrete în toate organele interne. De exemplu, în ficat se observă labilitatea mult crescută la nucleii unor celule, de asemenea există focare de necroză izolate și inflamație (fig. 2).

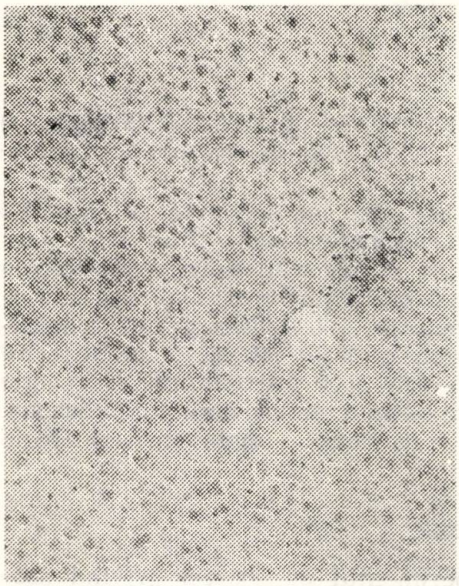


Fig. 1. — Modificări distrofice hidroprotidice în ficat : distrofie grasă și cîmpuri limitate de necroză tisulară.

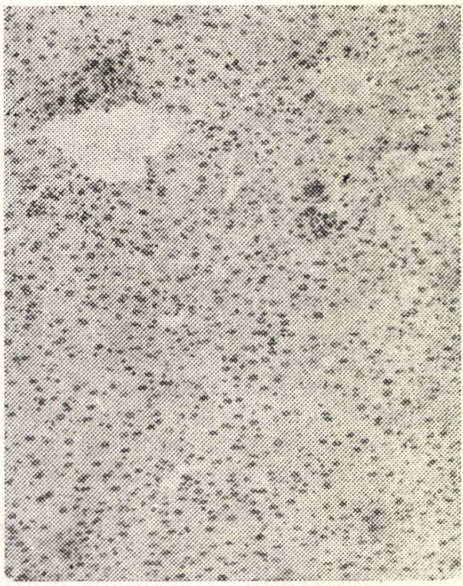


Fig. 2. — În ficat, focare de necroză izolate și inflamație.

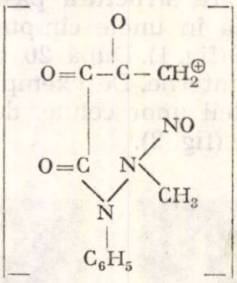
Datorită faptului că doza de 2 mg/șoarece administrată zilnic a produs modificări atît de accentuate (la 10 zile, respectiv la 20 zile) am urmărit efectele la un interval și mai scurt, respectiv la 7 zile. În aceste cazuri ficatul are structura păstrată, celulele hepatice prezintă nucleii înmuguriți, care denotă o activitate intensă. La nivelul celorlalte organe se observă o marcată stază, cu evidente modificări.

În aceleași condiții, secțiunile organelor la șoarecii cărora li s-a administrat noraminofenazonă și nitrit de sodiu nu prezintă modificări atît de însemnate ; numai după 30 zile se văd în ficat cîteva celule bi- și multinucleare, iar modificările distrofice hidroprotidice și grase ale hepatocitelor sînt dispersate difuz.

Din cele descrise rezultă că intensa reacție a aminofenazonei s-ar datora unui mecanism produs de asocierea aminofenazonei cu nitritul de sodiu. Dealtfel, într-o lucrare a lui W. Awe și colab. (1961) (1) se arată că în mediu acid, aminofenazona nu este stabilă în prezența nitritului și că s-ar transforma în produși de tipul derivaților nitrozaminici :

$$\text{Aminofenazona} \xrightarrow[HNO_2]{H^+} 4 \text{ hidroxiantipirina} + \text{dimetil-amina}$$

De asemenea semnalăm biotransformările multiple posibile, cu formarea unui compus nitrozo, care la rîndul lui n-ar avea stabilitate, transformîndu-se mai departe :



Acest derivat ar putea duce la un compus de forma NH—C_6H_5 (?) localizat mai ales în măduva osoasă la nivelul proceselor hematoformatoare.

Cele semnalate sînt deocamdată ipotetice iar corelarea cu acţiunea nocivă nu este exclusă, metabolismul aminofenazonei fiind mult mai complicat decît cel semnalat prin simpla scindare în 4-hidroxiantipirină şi dimetilamină. Un mecanism mult mai puţin intens ar avea noraminofenazona, la care gruparea sulfonică măreşte stabilitatea grupei dimetilamino legată de fenazonă şi este puţin probabil să se demetileze cu formare de amină secundară, care să dea apoi nitrozamină. O reacţie calitativ de nitrozare foarte slabă s-a obţinut şi cu noraminofenazona, dar este mai puţin probabil ca aceasta să ducă la metaboliţi cu efecte similare aminofenazonei.

CONCLUZII

Observaţiile constatate prin experimentul pe şoareci privind asocierea aminofenazonei cu nitrit corespund datelor semnalate în literatura de specialitate ; este cert că aminofenazona prezintă o nocivitate concretizată prin efecte secundare evidente. Ca medicament uzual, în absenţa altor substanţe active, are un prag de securitate acceptabil, însă niciodată medicamentul nu este lipsit de prezenţa altor substanţe asociate, printre care acidul nitros poate fi considerat mai mult sau mai puţin permanent existent în sucul gastric, unde reacţionează cu aminofenazona, dînd naştere la nitrozamine şi metaboliţi periculoşi.

Aceste aprecieri concordă cu observaţiile asupra unor experimente efectuate pe animale, cu doze mărite de aminofenazonă şi reacţii mai puternice în asociere cu nitrit. În aceleaşi condiţii noraminofenazona se deosebeşte profund de aminofenazonă.

BIBLIOGRAFIE

1. AWE W., BUERHOP R., BAMMEL H. — *Pharm. Ztg.*, 1961, 106, 1 611.
2. BUGLASS A. J., CHALLIS B. C., OSBORNE M. R. — *Congr. Lyon*, 1973.
3. GALEA V., PREDA N. — *Igiena*, 1973, *22*, 2.

4. LAKRITZ L., WASSERMAN A. E., GATES R., SPINELLI A. M. — *Lyon Sp. publ.*, 1978, 19.

5. LIJINSKI W., CONRATE R., VAN DE BOGART — *Nature (Lond.)*, 1972, 239, 165—169.

6. LIJINSKI W., SINGER G. — *Congr. Lyon*, 1973.

7. LIJINSKI W. — *Cancer Res.*, 1973, 34, 225—228.

8. MIHAI C. — Boala iatrogenă, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

9. SANDER J. V. — Hoppe-Seyler's Z. Physiol., Chem., 1967, 348, 852—854.

10. SANDER J. V., SCHWEINSBURG F., MENZ H. P. — Hoppe-Seyler's, *Z. Physiol. Chem.*, 1978, 349, 1 691—1 697.

11. TAYLOR H. W., LIJINSKI W. — *Int. J. Cancer*, 1975, 16, 211—215.

Articol intrat în redacţie la 30.X.1979

Indicele de clasificare : 615.783—015.2:615.717.1—035.1

SUMMARY

V. Galea, Alexandrina Sâncrăian — THE DELETERIOUS EFFECT OF AMINOPHENAZONE ASSOCIATED WITH NITRITE

The present work concerns various aspects of the experiments carried out on animals regarding the association of aminophenazone and noraminophenazone with nitrite and the deleterious effects of the metabolites and nitrose compounds produced.

РЕЗЮМЕ

В. Галя, Александрина Сынкрэян — ВРЕДНОСТЬ АМИНОФЕНАЗОНА В СОЧЕТАНИИ С НИТРИТОМ

Данная работа заключает в себе аспекты опытов на животных в связи с сочетанием аминофенозона с нораминофеназоном и с нитритом, а также у результаты, вызываемые образованием опасных нитритных соединений с метаболитами.

EDITURA MEDICALĂ

vă recomandă:

A. CONU ș.a.

Atlas de dermatovenerologie

I. MORARU (sub red.)

Anatomie patologică

M. BALȘ

Infecțiile în terapia intensivă

L. PĂUN, EMIL TOMA

Diarei acute infecțioase

C. MANOLACHE

Surdomutitatea — ortofonie, limbaj

Studiu asupra capacității de cedare a unor substanțe active din unguente pe bază de gliceride de semisinteză indigenă

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ștefania Mutu

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-a studiat cedarea triamcinolonului acetonid și a neomicinei dintr-o bază de gliceride de semisinteză indigenă. Triamcinolonul acetonid și neomicina dovedesc o dinamică de cedare superioară din unguentele preparate din gliceride de semisinteză decît din unguentul simplu, folosit ca bază de unguent de industria de medicamente.*

Gliceridele de semisinteză pot fi folosite cu succes ca baze de unguent, deoarece asigură o cedare superioară.

Unguente
Gliceride

Valoarea terapeutică a unui unguent se apreciază, într-o primă fază de cercetare, după rezultatele obținute la determinarea capacității de „cedare *in vitro*". Acest procedeu a fost folosit de cercetători mai ales în ultimele două decenii, ca urmare a apariției unor noi și valoroși excipienți pentru unguente.

Dintre aceste substanțe, gliceridele de semisinteză ocupă un loc important printre bazele de unguente, datorită unor avantaje pe care le prezintă privind cedarea substanțelor active, toleranța locală și generală, precum și o mare capacitate de încorporare a apei. Țara noastră dispune de astfel de produși, obținuți din uleiuri vegetale hidrogenate și reesterificate și care au fost studiați de noi, în vederea folosirii lor ca baze de unguente.

În lucrări anterioare (1, 2, 3) au fost prezentate proprietățile fizico-chimice ale acestor produși indigeni, metode de control analitic, teste de toleranță cutanată și de toxicitate ; lucrarea de față expune determinările efectuate de noi privind capacitatea de cedare a substanțelor active.

Literatura de specialitate dispune de o largă documentație referitoare la tehnica cedării *in vitro*, indicîndu-se metode chimice și fizico-chimice, sau microbiologice (4, 5, 6). În determinările chimice sau fizico-chimice se urmărește ritmul de cedare a substanțelor medicamentoase printr-o membrană semipermeabilă, din baza de unguent într-un mediu de dializă, care poate fi apă distilată, ser fiziologic alcool de diferite concentrații, cloroform, dioxan etc. (7, 8, 9). Prin metodele micro-

biologice se determină capacitatea de cedare a unguentelor cu antibiotice, prin compararea zonei de inhibiție a creșterii unui microorganism-test, produsă de concentrații determinate din probe de unguent de analizat, cu zona de inhibiție produsă de concentrații cunoscute dintr-o probă de unguent martor, cu activitate verificată.

Indiferent de procedeul folosit, datele obținute la cedarea *in vitro* au o valoare informativă, girate fiind de un martor, folosit în mod curent în terapeutică și care este supus aceloraşi teste de cedare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În determinările noastre am urmărit cedarea sulfatului de neomicină și a triamcinolonacetonidei dintr-un unguent preparat din gliceride de semisinteză indigene, comparativ cu cedarea lor din unguentul simplu, considerat martor.

S-au experimentat următoarele formule cu baze anhidre și emulsionate (A/O), prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Formula	E_1	E_2	E_3	E_4	M_1	M_2	M_3	M_4
Sulfat de neomicină	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Triamcinolonacetonid g	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Gliceridă de semisinteză g	12	12	12	12	—	—	—	—
Ulei de parafină g	8	8	8	8	—	—	—	—
Apă distilată	—	5	10	20	—	5	10	20
Vaselină g 1 a	100	100	100	100	—	—	—	—
Unguent simplu g la	—	—	—	—	100	100	100	100

DETERMINAREA CEDĂRII TRIAMCINOLONULUI ACETONID

Această determinare se bazează pe faptul că reactivul Dische (difenilamină în mediu de acid sulfuric și acetic), ca și reactivii modificați cu N-metil și 2—4 difenilamină, dau o coloraţie verde specifică, cu derivații care prezintă —CO—CHO, sau susceptibilă de a furniza această funcție, în mediu acid. Această reacție permite dozarea spectrofotometrică a glucocorticoizilor (10).

Cedarea triamcinolonacetonidei s-a efectuat pe probe din unguentul luat în studiu și, în paralel, din unguentul martor, prin dializă, folosind celofanul ca membrană semipermeabilă, iar ca mediu de dializă, acid acetic 20%. Dinamica cedării triamcinolonului acetonid a fost urmărită la intervale de timp de : 1 oră, 3, 6, 12 și 24 ore. În tabelul II se redau rezultatele obținute în urma acestor determinări, reprezentate grafic în fig. 1.

Tabelul II

Timp ore	Cedare %							
	E_1	E_2	E_3	E_4	M_1	M_2	M_3	M_4
1	14	26	33	45	12	26	30	45
3	27	38	49	70	26	35	46	65
6	36	49	58	81	34	45	52	75
12	40	58	68	87	45	52	62	80
24	63	71	80	92	57	69	74	84

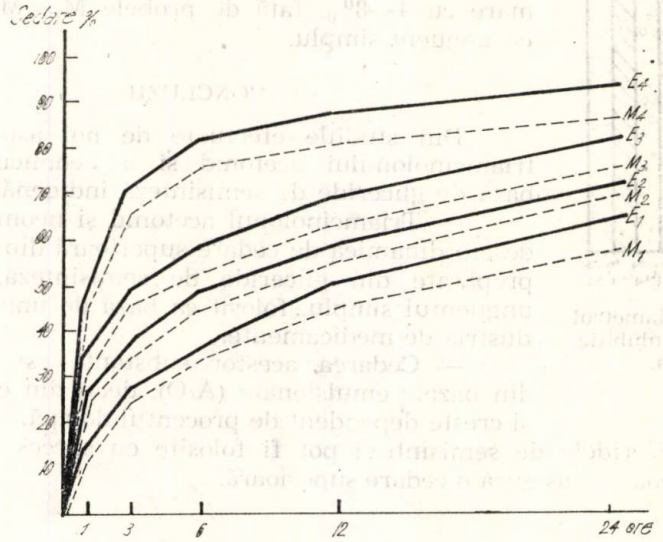


Fig. 1. — Dinamica cedării procentuale a triamcinolonului acetonid din unguentele E_1—E_4 și M_1—M_4.

DINAMICA CEDĂRII PROCENTUALE A TRIAMCINOLONULUI ACETONID DIN UNGUENTELE E_1—E_4 și M_1—M_4

Din rezultatele prezentate reiese că probele E_1—E_4, constituite din unguentele pe bază de gliceride de semisinteză, anhidre și emulsionate cu 5%, 10% și 20% apă, prezintă o cedare superioară martorului, pe toată durata experimentării.

DETERMINAREA CEDĂRII NEOMICINEI

Determinarea gradului de cedare a neomicinei din unguentele luate în studiu s-a făcut prin metoda difuzimetrică în dublu strat, urmărind diametrul zonelor de inhibiție produse de unguentul introdus ca atare în cilindrii Heatley, folosind ca microorganism test *Bacillus subtilis 2589.*

La toate determinările noastre microbiologice a fost calculată deviația standard, în vederea stabilirii coeficientului de variabilitate la sută, care a arătat gradul de precizie a metodei folosite.

Rezultatele acestei determinări sînt redate în figura 2.

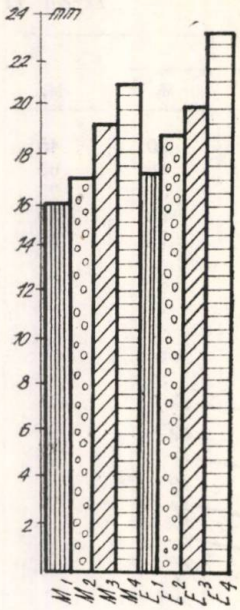


Fig. 2. — Diametrul zonelor de inhibiție, în mm.

CEDAREA NEOMICINEI DIN UNGUENTELE E_1—E_4 ȘI M_1—M_4

Pentru interpretarea rezultatelor conform Farmacopeei române, ediția a IX-a, s-a făcut media aritmetică pentru fiecare diluție a soluțiilor standard și a soluțiilor de analizat și s-a efectuat calculul pentru dozarea bazată pe măsurarea efectelor gradate.

În urma acestor determinări, s-a constatat că probele E_1—E_4, corespunzătoare unguentelor pe bază de gliceride de semisinteză, prezintă o cedare mai mare cu 4—8%, față de probele M_1—M_4 preparate cu unguent simplu.

CONCLUZII

Din studiile efectuate de noi asupra cedării triamcinolonului acetonid și a neomicinei dintr-o bază de gliceride de semisinteză indigenă, reiese că :

— Triamcinolonul acetonid și neomicina dovedesc o dinamică de cedare superioară din unguentele preparate din gliceride de semisinteză, decît din unguentul simplu, folosit ca bază de unguent de industria de medicamente.

— Cedarea acestor substanțe este mai mare din bazele emulsionate (A/O), decît din cele anhidre și crește dependent de procentul de apă.

— Gliceridele de semisinteză pot fi folosite cu succes ca baze de unguent, deoarece asigură o cedare superioară.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN PETRA, MIHĂILESCU MARIA — *Farmacia*, 1976, 1, 33.
2. BAN PETRA, MIHĂILESCU MARIA — *Farmacia*, 1976, 2, 125.
3. MIHĂILESCU MARIA, BAN PETRA, GALBENU P. — *Practica farmaceutică*, 1976, iulie, *83*.
4. WOLF R., VOIGT C. — *Pharmazie*, 1978, 7, 112—118.
5. VOIGT C., WOLF R. — *Pharmazie*, 1965, *20*, 365—509.
6. GRUNȚOVA Z., DUKOVA K. — *Cs. Farm.*, 1977, 6, 302—306.
7. CZETSCH-LINDENWALD — *Apotheker Ztg.*, 1962, 16, 561.
8. GOLUCKI Z. — *Diss. pharm. (Warszawa)*, 1966, 18, 403.
9. GSTIRNER F. și colab. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1964, 14, 281.
10. RIOUX C., LACOSTE C., VIEL C. — *Ann. pharm. franç.*, 1975, *33*, 3—4, 163—170.
11. SAVOPOL E. și colab. — *Farmacia*, 1966, 5, 278—281.

Articol intrat în redacție la 8.X.1979

Indicele de clasificare : 615.415.7:615.361.453

SUMMARY

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ştefania Mutu — STUDY ON THE RELEASE OF SOME ACTIVE SUBSTANCES FROM OINTMENTS WITH AN INDIGENOUS SEMISYNTHETIC GLYCERIDE BASE

A study war carried out on the release of triamcinolon acetonid and neomycin from an indigenous semisynthetic glyceride base. The rate of release of triamcinolon acetonid and neomycin proved to be superior from ointments prepared with semisynthetic glycerides than from the simple ointment used as a base for ointments in the drug industry.

Semisynthetic glycerides may be successfully used as an ointment base since they insure a superior release.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Мария Михэйлеску, Штефания Муту — ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВА ПЕРЕДАЧИ НЕКОТОРЫХ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МАЗЕЙ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛИЦЕРИДОВ РУМЫНСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Была исследована передача триамцинолона ацетонида и неомицина из основания полусинтетических глицеридов румынского производства. Триамциналон ацетонид и неомицин обладают более выраженной динамикой передачи из мазей, приготовленных из полусинтетических глицеридов, чем из обыкновенной мази, используемой в качестве основания в медикаментозной промышленности.

Полусинтетические глицериды могут успешно применяться в качестве основания для мазей ввиду того, что они обеспечивают более выраженную передачу.

EDITURA MEDICALĂ

vă recomandă:

A. ULINICI, D. CHIRIAC

Calculatoarele electronice în conducerea ocrotirii sănătăţii

N. CONSTANTINESCU

Valoarea biologică a transplantului autogen de os

B. IONESCU ş.a.

Patologia sexualizării

MARIA ROSETTI-COLŢOIU, D. OŢELEANU

Biocatalizatorii în practica medicală şi farmaceutică

Utilizarea reactivilor cu grupări fosfonice în analiza cantitativă, o nouă metodă de dozare spectrofotometrică a sulfamidinei

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-a efectuat un studiu fizico-chimic asupra reacţiei dintre sulfadimidină şi acidul n-butilamino-o-hidroxibenzil-fosfonic (n-B.A.H.B.F.), după diazotare determinîndu-se spectrele de absorbţie în U.V. şi vizibil ale reactanţilor şi ale produşilor de reacţie.*

Pe baza datelor obţinute s-au stabilit condiţiile dozării spectrofotometrice a sulfamidei, determinările fiind făcute la 471,2 nm.

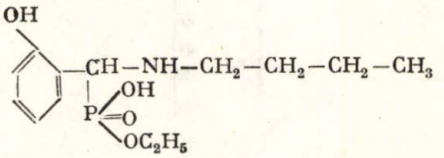
Sulfadimidinum
Analiza spectrală

Sulfadimidina (sulfadimerazina, sulfamerazina, diazil) sulfamidă cu nucleu pirimidinic, este de 4,6 dimetil-2-sulfanilamido-pirimidina :

Prezenţa funcţiilor antagoniste : acidă (—SO_2NH—) şi bazice (NH_2 şi heterocicli) determină caracterul amfolit şi o serie de proprietăţi analitice care servesc la identificarea şi dozarea substanţei.

Literatura de specialitate citează pentru determinarea cantitativă a sulfadimidinei o serie de metode de analiză, chimice (1—11) şi fizico-chimice (12—15).

Urmărind să extindem utilizarea unei clase de reactivi organici cu grupări fosfonice sintetizaţi de unul dintre autori (16—17) în analiza cantitativă, am întreprins un studiu privind posibilitatea folosirii esterului etilic al acidului n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (n-B.A.H.B.F.) la dozarea sulfamidei.



Ne-am oprit asupra reacţiei de culoare dintre sulfamdia diazotată şi reactiv, cînd se formează un azocolorant, roşu-portocaliu, care poate servi la determinările spectrofotometrice.

În principiu sulfadimidina se transformă în sare de diazoniu cu azotit de sodiu în mediu acid. Apoi, aceasta se tratează la rece (~0°C) cu esterul etilic al acidului n-B.A.H.B.F., dizolvat în hidroxid de sodiu :

se formează un precipitat de culoare roșie-portocalie, solubil în acetonă, D.M.F., D.M.S.O., metanol, etanol etc.

Tehnica preparării azocolorantului. 0,005 moli sulfadimidină se dizolvă în 20 ml metanol absolut, după care se adaugă 20 ml sol. acid clorhidric 2 n. Se răcește la 0°C și se tratează cu soluție de azotit de sodiu 2% (25 ml), pînă se realizează un exces. Se verifică pH-ul soluției, care trebuie să fie acid.

Separat se dizolvă 1,45 g (0,005 moli) reactiv n-B.A.H.B.F. în 50 ml sol. hidroxid de sodiu 2 n, după care se răcește la 0°C. Apoi în această soluție se aduce în porțiuni mici sub continuă agitare soluția sării de diazoniu a sulfamidei (temperatura trebuie menținută între 0—5°C). Se filtrează, culegînd lichidul peste o soluție de acid clorhidric 2 n (50 ml). Se formează un precipitat roșu-portocaliu care se separă prin filtrare, apoi se purifică prin recristalizări din acetonă. Rezultă 1 g azocolorant (R_{dt} = 72,4%) produs uscat. Acest colorant este foarte greu solubil în apă, insolubil în CCl_4, $CHCl_3$ și în soluții de acizi minerali ; este solubil în metanol, acetonă, soluție de hidroxizi alcalini, DMF, DMSO etc.

Pentru stabilirea condițiilor în care se poate folosi această reacție în dozarea spectrofotometrică, s-a efectuat un studiu spectral atît asupra reactanților, cît și a produsului de reacție.

SPECTRUL ÎN U.V. AL SULFADIMIDINEI

S-a determinat spectrul în U.V. al sulfadimidinei în soluții apoase sau în alți solvenți, la un spectrofotometru Spekord U.V.V.I.S. cu înregistrare automată, folosind cuve de 1 cm.

Sulfadimidina în soluție apoasă (C = 3,95 × 10^{-5} m) (fig. 1 A) prezintă benzi de absorbție corespunzătoare tranzițiilor posibile determinate de structura moleculară. Prezența nucleelor aromatice (benzenic

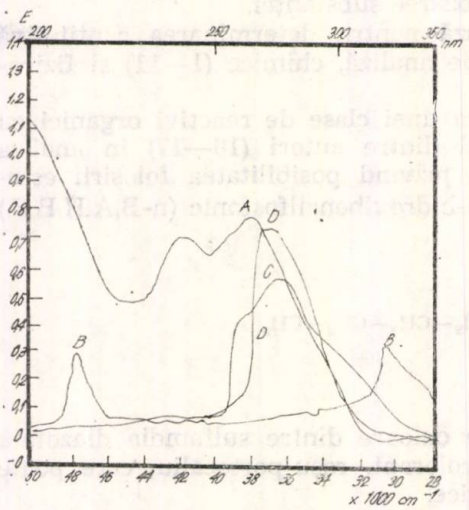


Fig. 1. — Spectrul de absorbție în U.V. al sulfadimidinei în funcție de solvent ; apă bidistilată sol. $3,95.10^{-5}$ *(A)* ; acetonă sol. $1,15.10^{-2}$ *(B)* ; D.M.S.O. sol. $1,44.10^{-5}$ m *(C)* ; D.M.F. sol. $1,44.10^{-5}$ m *(D)*.

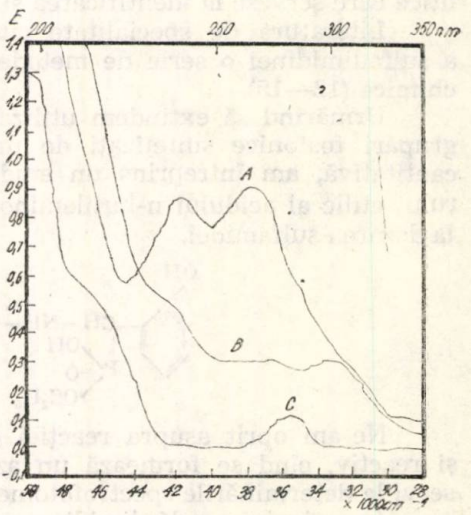


Fig. 2. — Spectrul de absorbție în U.V. al sulfadimidinei sol. $3,86.10^{-5}$ m în apă bidistilată *(A)* ; a sării de diazoniu sol. $7,95.10^{-5}$ m *(B)* și al reactivului n-B.A.H.B.F. sol. 5.10^{-5} m *(C)*.

și pirimidinic) este caracterizată prin benzile E (etilenice) și B (benzenoidice), datorite tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ (benzile N — V) cu maximele respective la ~ 200 nm și 264,6 nm (prima mai intensă decît a doua). Prezența grupării — SO_2NH — provoacă apariția și a benzii K, datorită tot unei tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ cu maximum de intensitate la 234,5 nm.

Se poate evidenția și o tranziție $n \rightarrow \pi^*$ caracterizată prin banda radicalică R de la 305 nm, de slabă intensitate.

Substituentul — NH_2 de pe nucleul benzenic (efect + E), care conține la azot electroni neparticipanți apți de a interacționa cu sextetul aromatic (conjugare n — π), produce o deplasare batocromă a benzilor de absorbție, deoarece excitarea (tranziția) se poate realiza cu energii mai joase, datorită creșterii densității electronice pe nucleele aromatice.

Gruparea — SO_2NH — (cu efect — E) produce de asemenea deplasarea batocromă a benzilor corespunzătoare tranziției $\pi \rightarrow \pi^*$, ca urmare a extinderii sistemului cromofor prin conjugarea nucleului aromatic cu substituentul.

S-au determinat și spectrele sulfadimidinei dizolvată în acetonă (sol. $1{,}15.10^{-2}$ m) *(B)*; în D.M.S.O. (sol. $1{,}44.10^{-5}$) *(C)* și în D.M.F. (sol. $1{,}44.10^{-5}$) *(D)* (vezi fig. 1).

Se constată că în acești solvenți se produc o serie de deplasări ale benzilor caracteristice sulfamidei, în funcție de polaritatea solventului.

SPECTRUL ÎN U.V. AL ESTERULUI ETILIC AL ACIDULUI n-BUTILAMINO-O-HIDROXIBENZILFOSFONIC (n-B.A.H.B.F.)

Esterul acidului n-butil-amino-o-hidroxibenzilfosfonic în soluție apoasă (5.10^{-5} m) prezintă în spectru U.V. (fig. 2), mai multe benzi de absorbție, caracteristice structurii sale moleculare. Prezența nucleului aromatic determină tranzițiile $\pi \rightarrow \pi^*$ (corespunzătoare benzilor E și B) cu maxime la 211,5 nm și 280 nm, deplasate batocrom datorită prezenței substituentului — OH (cu efect + E), care conține electroni neparticipanți ce interacționează cu sextetul aromatic (conjugare $n \rightarrow \pi$), ducînd la mărirea densității pe nucleu. Oxigenul avînd o electronegativitate mare, deplasarea este mai mică.

SPECTRUL ÎN U.V. ȘI ÎN VIZIBIL AL AZOCOLORANTULUI

Spectrul în U.V. al compusului colorat obținut prin reacția de condensare determinat atît în soluție apoasă ($2{,}54.10^{-5}$ m) *(A)*; cît și în alți solvenți (alcool $5{,}1.10^{-6}$ m) *(B)*, prezintă absorbanțe diferite față de cele ale reactanților (fig. 3). Gruparea cromoforă —N=N— din molecula azocolorantului prezintă cele două tipuri de tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ și $n \rightarrow \pi^*$ deplasate batocrom. Apar pentru soluția apoasă maximele la 202,5 nm, 242,7 nm, 283,4 nm și 365 nm. În soluție metanolică apar maximele la 208,9 nm, 266,7 nm și 361 nm (vezi fig. 3).

Metanolul, avînd o constantă dielectrică ($\varepsilon = 33{,}6$) mai mică decît a apei ($\varepsilon = 78{,}5$), produce deplasări batocrome mai puțin intense pentru tranzițiile $\pi \rightarrow \pi^*$ și hipsocrome ale tranzițiilor $n \rightarrow \pi^*$.

S-au determinat și spectrele în vizibil ale azocolorantului (reactivii, fiind incolori, nu prezintă spectre în vizibil) atît în soluții apoase, cît și în soluții alcoolice (fig. 4). În soluții apoase ($2{,}54.10^{-5}$ m) *(A)* azocolorantul prezintă un maxim la 367,1 nm și la 450 nm, iar în soluții alcoolice ($2{,}06.10^{-6}$ m) *(B)* la 366 nm.

În soluții alcaline pH ~ 10 *(C)* se produce o intensificare a culorii în roșu cu un maxim la 462,6 nm, iar în mediu acid soluțiile sînt colorate în galben avînd un maxim la 361,7 nm.

S-a studiat variația absorbanței (densității optice) în funcție de pH. Pentru determinare s-a procedat astfel : într-un balon cotat de 25 ml se pipetează 3 ml soluție apoasă de sulfadimidină (0,1099%), se adaugă 3 ml acid clorhidric 2 n și 3 ml azotit de sodiu 1%. Se lasă în repaus 3 minute, se adaugă 5 ml uree 5% ; se agită puternic și apoi se completează la semn cu apă bidistilată. Se răcește pe gheață între 0°—5°C. Din reactiv sol. 5.10^{-5} m se iau 3 ml, se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 4 n și se răcește la 0°—5°C. În această soluție se adaugă în mici porțiuni, agitînd continuu, soluția sării de diazoniu a sulfadimidinei.

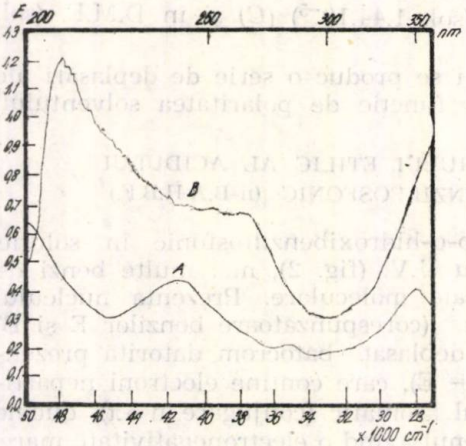


Fig. 3. — Spectrul de absorbție în U.V. al azocolorantului n-B.A.H.B.F. în apă bidistilată sol. $2{,}54.10^{-5}$ m *(A)* ; alcool sol. $5{,}10.10^{-6}$ m *(B)*.

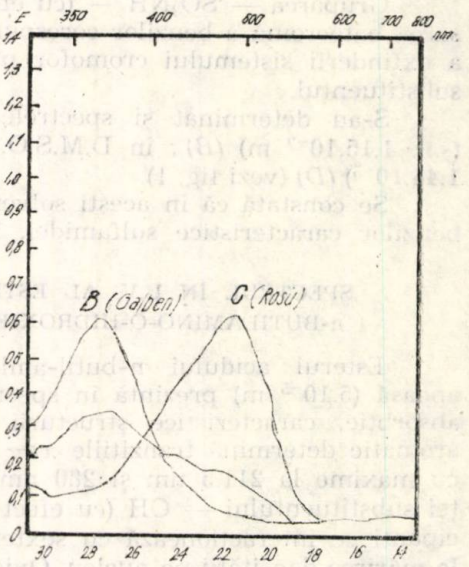


Fig. 4. — Spectrul de absorbție în vizibil al azocolorantului n-B.A.H.B.F. în funcție de solvent : apă bidistilată soluție $2{,}54.10^{-5}$ m *(A)* ; alcool sol. $2{,}06.10^{-6}$ m *(B)* ; soluție NaOHpH ~ 10 *(C)*.

În figura 5 se prezintă variația absorbției în funcție de pH.

În timp coloranția se stabilește după 75 minute.

În mediu alcalin se produce o deplasare batocromă, datorită formării ionilor la funcțiile acide (fenol, fosfonic) și sulfamidică. Echilibrul acido-bazic din soluție este evidențiat prin punctul izosbestic de la 390,6 nm.

S-a determinat de asemenea spectrul în U.V. a sării de diazoniu a sulfadimidinei (sol. $7{,}92.10^{-5}$ m) (vezi figura 2 B).

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A SULFADIMIDINEI

Reacția de formare a azocolorantului am utilizat-o și la determinarea cantitativă spectrofotometrică a sulfadimidinei.

Tehnica. Soluția sării de diazoniu, preparată după tehnica indicată mai sus, se pipetează în volume cuprinse între 0,5 și 3 ml, se

adaugă 2 ml reactiv și se completează cu apă bidistilată la 25 ml. Determinările s-au efectuat la 471,2 nm.

S-a determinat variația absorbanței în funcție de concentrație, pentru a se stabili limitele în care se verifică legea Bouguer-Lambert Beer (fig. 6 A).

Cu ajutorul celor doi parametri — concentrație și absorbanță — s-a trasat curba etalon (fig. 6 B).

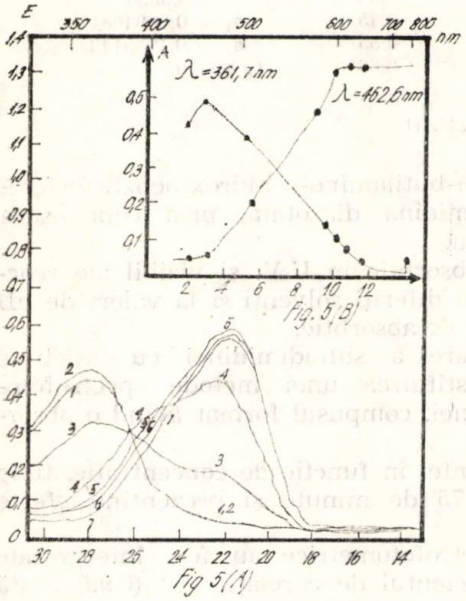


Fig. 5. — A. Spectrograma variației absorbanței azocolorantului sol. $1{,}27.10^{-4}$ n, în funcție de pH ; 1. — pH = 2,4 ; 2. — pH = 3 ; 3. — pH = 5,8 ; **4. — pH = 9,4 ;** 5. — pH = 10 ; 6. — pH = 10,8 ; 7. — pH = 11. B. — Reprezentarea grafică a variației pH-ului în funcție de lungimea de undă.

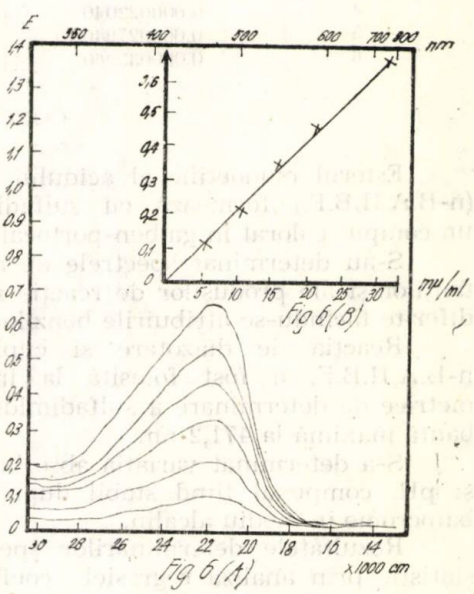


Fig. 6. — A. Curba de absorbție în funcție de concentrație. B Curba de absorbție în funcție de concentrație. Curba etalon.

Din determinările noastre rezultă că legea Bouguer Lambert Beer are aplicabilitate cu multă exactitate în limitele de concentrație 5,51 — 33,06 m μ/ml.

S-a calculat absorbtivitatea specifică (densitatea optică specifică) :

$$a_{1cm}^{1\%} = 19{,}48\,;\; a_{1cm}^{1\gamma/ml} = 0{,}1948$$

Valorile obținute experimental au fost verificate prin calcul statistic folosindu-se analiza regresiei și χ^2.

În tabelul I se prezintă rezultatele obținute la determinarea spectrofotometrică a sulfadimidinei, iar în tabelul II, datele și rezultatele intermediare ale calculului statistic efectuat la calculator.

S-a calculat coeficientul de corelație „r" (0,99), care arată dependența liniară între concentrație și absorbanță.

Tabelul I

Variația absorbanței în funcție de concentrație

Nr. crt.	Sulfadimidina luată în lucru	Absorbanța	Datele prelucrării statistice
1	0,000005510	0,10	$N = 6$
2	0,000011020	0,20	$\bar{X} = 0{,}00001935$
3	0,000016530	0,34	$\bar{Y} = 0{,}3833$
4	0,000022040	0,45	$\sigma_x = 0{,}0094681$
5	0,000027940	0,55	$\sigma_y = 0{,}1935143$
6	0,000033060	0,66	$tg\ \alpha = 0$

CONCLUZII

Esterul monoetilic al acidului n-butilamino-o-hidroxibenzil-fosfonic (n-B.A.H.B.F.) formează cu sulfadimidina diazotată, prin condensare, un compus colorat în galben-portocaliu.

S-au determinat spectrele de absorbție în U.V. și vizibil ale reactanților și ale produșilor de reacție în diferiți solvenți și la valori de pH diferite făcîndu-se atribuirile benzilor de absorbție.

Reacția de diazotare și cuplare a sulfadimidinei cu reactivul n-B.A.H.B.F. a fost folosită la instituirea unei metode spectrofotometrice de determinare a sulfadimidinei, compusul format avînd o absorbantă maximă la 471,2 nm.

S-a determinat variația absorbanței în funcție de concentrație, timp și pH, compusul fiind stabil după 75 de minute și prezentînd efecte batocrome în mediu alcalin.

Rezultatele determinărilor spectrofotometrice au fost interpretate statistic prin analiza regresiei : coeficientul de corelație „r" (0,99) arată dependența liniară dintre concentrație și absorbanță.

Metoda stabilită este exactă și reproductibilă, permițînd dozarea cantităților mici de sulfadimidină.

BIBLIOGRAFIE

1. RINK M., REINHOFFER N., ROEHMER H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1963, *103*, 23, 179 ; C.A., 1963, *59*, 8, 8 546 h.
2. RESIBOIS B., PICART B. — *Bull. Soc. Pharm.*, 1970, 1, 35—50.
3. CREANGĂ SILVIA — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1973.
4. WILLAMIA L., CALVO PALMIRO — An. R. Acad. Farm., 1975, *41*, 1, 159—178 ; C.A., 1975, *83*, 14, 12 0971 c.
5. DE REEDER P. L. — *Ana. Chim. Acta.*, 1953, 19, 314.
6. SZABOLCS E. — *Acta Pharm. Hung.*, 1962, 32, 145—155 ; C.A., 1962, *57*, 1, 13 890 f.
7. ABDINE N., ABDEL SAYED W. S. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, *14*, 1, 761.
8. BLAGOJEVIC Z., BRADIC P. — *Arch. Farm. Beograd.*, 1960, 4, 193—196.
9. HENNART CL. — *Chim. Analyt.*, 1962, *44*, 1, 7.
10. ESCHE J., WOJAHN H. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1965, *105*, 12, 379—380 ; C. A., 1965, *63*, 1 661 b, c, d.
11. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a Ed. medicală, București, 1976.
12. TEODORESCU N. — Lucrările celei de a II-a Conferințe naționale de chimie anatilică, Brașov, sept. 1971, III, 337.

Tabelul II

Rezultatele intermediare ale calculului statistic prin metoda regresiei

Nr. crt.	X	X^2	Y	Y^2	X.Y	(X + Y)	$(X + Y)^2$
1	0,000005510	$0,030360100.10^{-9}$	0,10	0,0100	0,0000005510	0,100005510	0,01000110203501
2	0,000011020	$0,121440400.10^{-9}$	0,20	0,0400	0,0000022040	0,200011020	0,0400064081214404
3	0,000016530	$0,273240900.10^{-9}$	0,34	0,1156	0,0000056202	0,340016530	0,1156112406732409
4	0,000022040	$0,485761600.10^{-9}$	0,45	0,2025	0,0000099180	0,450220400	0,2025198364857616
5	0,000027940	$0,780643600.10^{-9}$	0,55	0,3025	0,0000153670	0,550027940	0,3025307347806436
6	0,000033060	$1,092963600.10^{-9}$	0,66	0,4356	0,0000218196	0,660033060	0,4356436402929636
	0,000116100	$2,784410200.10^{-9}$	2,30	1,1062	0,0000554798	2,300116100	1,1063109623844002

$N = 6$; $\overline{X} = 0,00001935$; $\overline{Y} = 0,3833$; $\sigma_x = 0,0094681$; $\sigma_y = 0,1935143$; $r = 0,99$; $tg\,\alpha = 0$

13. ANGER V., OFRI S. — Mikrochemie Ichnoanal Acta, 1964, 770—3 ; C. A., 1965, 62, 5 872 h.
14. BUTLER C. G., INGLE P. H. B. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, 6, 806.
15. BALOESCU C. — Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1971.
16. ZUCHI GH. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1975.
17. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, 26, 12.

Articol intrat în redacţie la 15.XII.1979

Indicele de clasificare : 615.778.25—092

SUMMARY

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — THE UTILIZATION OF REACTANTS WITH PHOSPHONIC GROUPS IN QUANTITATIVE ANALYSIS, A NEW METHOD FOR THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF SULFADIMIDIN

A physico-chemical study was carried out on the reaction between sulfadimidine and n-butylamino-hydroxybenzyl-phosphonic acid (n-BAHBP), determining after dinitration the absorption spectra in ultraviolet and visible light of the reactants and of the reaction products.

On the basis of the data obtained the authors established the conditions for the spectrophotometric determination of sulfonamide at 471,2 nm.

РЕЗЮМЕ

Спльвия Крянгэ, Г. Зуки, Г. Мораит — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКТИВОВ СОДЕРЖАЩИХ ФОСФОНИЕВЫЕ ГРУППИРОВКИ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ АНАЛИЗАХ, НОВЫЙ МЕТОД СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ ДОЗИРОВКИ СУЛЬФАМИДИНА

Авторы провели физико-химическое исследование реакции между сульфадимидином и п-бутил-амино-О-гидроксибензилфосфоновой кислотой (п-Б.А.Г.Б.Ф.), после диазотации, причем определялись спектры поглощения в У.Ф. и в видимом свете реактивных веществ и продуктов их реакции.

На основании полученных данных устанавливаются условия спектрофотометрической дозировки сульфамида, причем определения производятся при 471,2 *nm*.

Cercetarea farmacodinamică a rutosidului-Mg, solubil în apă

Lucia Murgu, D. Dobrescu, N. Oiță, Delia Ardelean, Mirela Nicolescu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-a cercetat in vitro *capacitatea de traversare prin membranele: stomacală și intestinală artificiale a rutosidului-Mg solubil în apă, comparativ cu cel insolubil. S-a constatat neta superioritate în cazul primei forme. A fost cercetată influența asupra permeabilității capilare, comparativ cu diferite forme de rutosid, cu observarea unei nete superiorități în primele 30 minute pentru Venoruton, iar la 60 minute pentru Rutosid-Mg.*

Efectele asupra glicemiei sînt de scădere a acesteia după o doză unică (100 mg/kilocorp) de 32,46%, față de cel insolubil, de 9,55%. Colesterolul normal și hipercolesterolemia provocată experimental sînt de asemenea scăzute semnificativ de către rutosidul solubil în apă. Studiile făcute asupra metabolismului bazal au dovedit un efect de diminuare a acestuia prin tratament zilnic cu rutosid-Mg.

Rutosidum
Farmacodinamie

În urma unor studii anterioare (4) privind biodisponibilitatea la om, după administrarea orală a rutosidului insolubil în apă, comparativ cu cel solubil în apă, obținut prin chelare cu ionul Mg, s-a evidențiat o netă superioritate privind absorbția digestivă pentru cea de a 2-a formă. Această constatare prezintă importanță, cunoscute fiind posibilitățile limitate ale terapiei actuale cu medicație capabilă să crească rezistența și să diminueze permeabilitatea capilară. Preparatele existente, derivate de la structuri flavonice și care realizează o absorbție orală, sînt obținute prin hidroxietilare (2), de exemplu preparatul Venoruton (Zyma-Elveția). Chelarea cu Mg a rutinului conduce la un produs solubil în apă, cu capacitate crescută de a traversa membranele tubului digestiv și cu o acțiune evidentă de diminuare a permeabilității capilare.

Studiul de față urmărește ca, prin experimentări farmacodinamice *in vitro* sau *in vivo*, să cerceteze rutosid-Mg în ceea ce privește ;

— capacitatea de traversare a membranelor stomacală și intestinală artificiale ;

— efectul asupra permeabilității capilare, comparativ cu alte forme de rutosid ;

— influența asupra glicemiei, colesterolemiei, hipercolesterolemiei provocate experimental și asupra metabolismului bazal ;

— modificări ale creşterii în greutate după tratament cronic.

1. *Capacitatea de traversare a membranelor stomacală şi intestinală artificiale*

TEHNICA DE LUCRU

Experimentările s-au efectuat cu un aparat „Sartorius Membranfilter-Resorptions modell", care permite realizarea traversării prin membrane lipoidice (ce imită mucoasa stomacală sau intestinală) a particulelor de substanţă din mediul stomacal în plasmă sau din mediul intestinal în plasmă şi invers, în curs de 4 ore. Dozarea substanţei active, respectiv a rutosidului, s-a făcut după metoda utilizată în testările anterioare (1). Cercetarea s-a făcut comparativ : rutosid insolubil, cu rutosid-Mg.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele obţinute sînt consemnate în tabelul I a şi b şi reprezentate grafic în figura 1.

Tabelul I a

Trecerea prin membranele stomacală şi intestinală-artificiale

Tip de membrană	Timp de colectare (minute)	Rutosid insolubil		Rutosid solubil	
		concentraţia µg/ml sol.			
		Faza I	Faza II	Faza I	Faza II
Stomacală	30	100	0	488	1,56
	60	100	0	338	2,18
	120	100	0	338	2,65
	180	100	0	330	4,36
	240	100	0	300	9,76
Intestinală	30	425	4,4	437	20,3
	60	409	4,5	423	29,2
	120	331	5,45	420	30,4
	180	331	5,9	401	60
	240	292	7,74	383	91

Tabelul I b

Exprimarea procentuală a concentraţiei apărute în faza II (plasmă artificială)/ml sol.

Tip de membrană	Timp de colectare	Rutosid insolubil	Rutosid solubil
Stomacală	30	0	0,319
	60	0	0,46
	120	0	0,54
	180	0	0,89
	240	0	2
Intestinală	30	1,03	4,64
	60	1,05	6,68
	120	1,28	6,95
	180	1,38	13,72
	240	1,82	23,75

Se observă că în condițiile de lucru, la 37°C, prin membrana stomacală artificială rutosidul insolubil nu traversează în plasma artificială în cursul a 4 ore, în timp ce rutosid-Mg solubil în apă traversează progresiv, din primele 30 minute, ajungînd la 5 ore să traverseze 2%

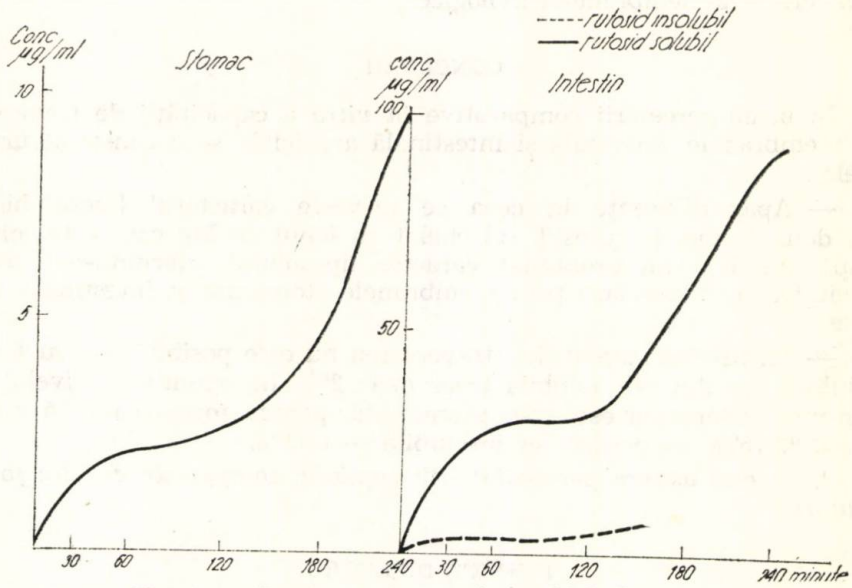


Fig. 1. — Trecerea prin membrane biologice.

din concentrația existentă/ml de suc gastric artificial. Traversarea prin membrana intestinală artificială poate să fie realizată de către rutosidul isolubil, într-o proporție foarte redusă, și care rămîne aproape constantă pe tot parcursul celor 5 ore de experimentare. Rutosid-Mg realizează o taversare în plasma artificială net superioară, și progresivă de la 4,64%, în primele 30 minute, la 23,75% după 5 ore.

Din examinarea figurii 1 se pot remarca particularitățile de traversare prin *membrana gastrică artificială* a rutosid-Mg, o traversare progresivă dar moderată timp de 3 ore, după care cantitatea de substanță traversată crește brusc într-a 4-a și a 5-a oră de testare. La sfîrșitul experimentării apare o diferență de substanță. după însumarea concentrațiilor din cele două faze, care reprezintă 190,24 µg, adică 38% din concentrația inițială a fazei I, substanță care rămîne la suprafață sau în interiorul membranelor lipofile, ceea ce dovedește caracterul liposolubil al rutosidului-Mg. Traversarea prin *membrana intestinală artificială* este practic foarte redusă pentru rutosidul insolubil, pentru cel solubil este de 13 ori mai mare la sfîrșitul celor 5 ore de testare și urmează, practic, un ritm asemănător cu traversarea gastrică, moderat în primele 3 ore, cu un salt cantitativ în orele a 4-a și a 5-a. Această traversare este evident înlesnită de mediul alcalin intestinal. Făcînd calculul cantității de substanță care nu se evidențiază în cele două faze (sucul intestinal și plasma), dar a fost introdusă inițial în faza I, se constată că ea este pentru rutosidul insolubil de 215,44 µg/ml, ceea ce reprezintă 42% față de concentrația inițială și de 49,6 µg/ml la 3 ore

și, respectiv, 26 μg/ml la 5 ore pentru rutosidul solubil, ceea ce reprezintă 9,92% și 5,2% față de concentrația inițială. În primul caz, pentru forma insolubilă această cantitate este evident vizibilă, depusă pe suprafața barierei intestinale pe fața internă spre sucul intestinal, ceea ce arată caracterul puțin liposolubil al substanței și explică incapacitatea de traversare a membranelor biologice.

CONCLUZII

În urma cercetării comparative *in vitro* a capacității de traversare prin membranele stomacală și intestinală artificiale s-au constatat următoarele :

— Apar diferențe în ceea ce privește caracterul liposolubil al celor două forme de rutosid, cel chelat cu ionul de Mg care este solubil în apă avînd și un pronunțat caracter liposolubil, oferindu-i-se astfel capacitatea de traversare prin membranele stomacală și intestinală artificiale.

— La nivelul stomacului, traversarea nu este posibilă pentru forma insolubilă, iar din cea solubilă trece doar 2%. În schimb, la nivelul intestinului traversarea este mai pronunțată, pentru forma solubilă reprezentînd 23,75%, iar pentru cea insolubilă — 1,82%.

2. *Efectul asupra permeabilității capilare, comparativ cu alte forme de rutosid*

TEHNICA DE LUCRU

Testarea s-a efectuat pe șobolani masculi, urmînd tehnica descrisă într-o lucrare anterioară (3). Substanțele cercetate au fost : rutosid insolubil în apă, rutosid-Mg solubil în apă, rutosid-Ca, Venoruton, Venoruton-Mg administrate oral în doză de 30 mg/kilocorp. Influența asupra permeabilității capilare a fost încercată la 30 și la 60 minute de la administrare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul II sînt consemnate valorile corespunzătoare întîrzierii timpului de albăstrire a papulei de histamină, prin exprimare procentuală (reprezentate grafic în fig. 2).

Din examinarea valorilor consemnate în tabelul II se observă că, după 30 minute de la administrarea orală a substanțelor, întîrzierea

Tabelul II

Influența asupra permeabilității capilare. Întîrzierea timpului de albăstrire a papulei de histamină (procente)

Substanța administrată	Timp de testare (minute)	
	30	60
Rutosid insolubil	20	46,4
Rutosid-Mg	49,9	138,6
Rutosid-Ca	49,6	51,57
Venoruton	63,6	44,85
Venoruton-Mg	25,9	48,15

albăstririi papulei de histamină, tradusă prin acţiunea de diminuare a permeabilităţii capilare, este variabilă : evident superioară (de 2,5 ori mai mare) pentru chelaţii de Mg şi Ca ai rutosidului faţă de cel insolubil ;

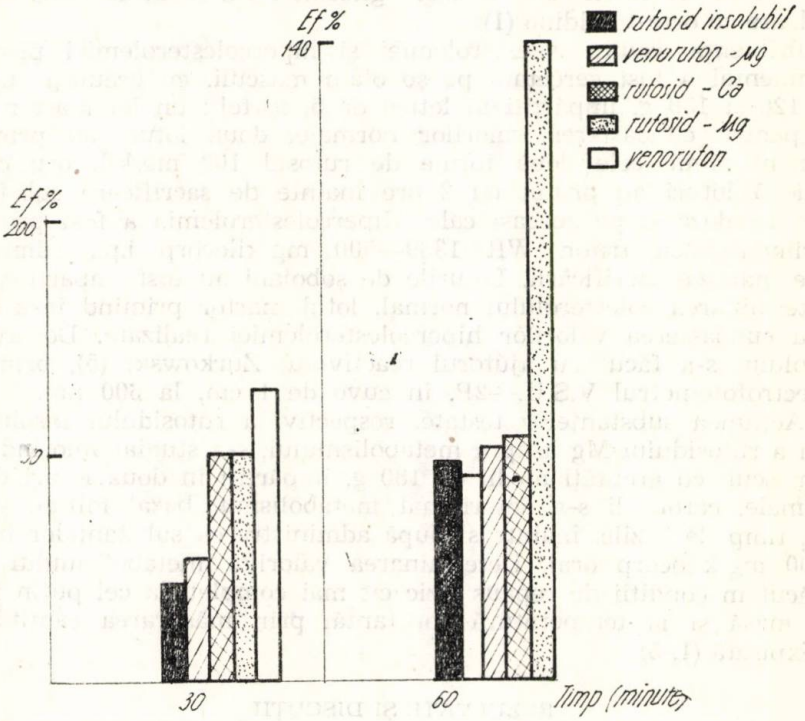


Fig. 2. — Valorile corespunzătoare întîrzierii timpului de albăstrire a papulei de histamină.

egală între ei 49,9% şi 49,6% de 1,28 mai mare pentru Venoruton faţă de rutosid-Mg ; diminuează de 2,5 ori pentru chelatul cu Mg al produsului Venoruton, faţă de cel simplu. După 60 minute de la administrare — efectul cel mai intens este cel al rutosidului-Mg, de 138,6%, de 2,9 ori mai mare decît cel al rutosidului insolubil şi de 2,8 ori mai mare decît al chelatului cu ionul de Ca. Efectul Venorutonului începe să scadă, atingînd valorile rutosidului insolubil, 44,85% faţă de 46,4%.

CONCLUZII

Efectul terapeutic testat prin capacitatea de a întîrzia albăstrirea în papula de histamină s-a dovedit foarte intens, de 138,6% pentru rutosid-Mg la 60 minute după administrarea orală şi de intensităţi aproximativ egale (47,7%) la acelaşi timp pentru celelalte forme testate, rutosid insolubil, chelatul de Ca, Venoruton, Venoruton-Mg.

3. *Influenţa asupra glicemiei, colesterolemiei şi hipercolesterolemiei provocate experimental şi asupra metabolismului bazal.*

TEHNICA DE LUCRU

Pentru cercetarea influenţei asupra glicemiei s-au folosit în experimentare şobolani masculi cu greutăţi cuprinse între 160 şi 180 g, ţinuţi în prealabil la post 12 ore. Au fost împărţiţi în loturi de 5 şobolani ; un

lot martor sacrificaţi pentru determinarea glicemiei normale, două loturi care au primit zilnic, timp de 5 zile rutosid insolubil în apă 100 mg/kilocorp oral, şi alte două loturi care au primit substanţele amintite cu 2 ore înainte de sacrificare. Dozarea glicemiei s-a făcut pe baza reacţiei de culoare cu orto-toluidină (1).

Influenţa asupra colesterolemiei şi hipercolesterolemiei provocate experimental a fost cercetată pe şobolani masculi, cu greutăţi cuprinse între 120 şi 180 g, împărţiţi în loturi de 5, astfel : un lot martor sacrificat pentru cunoaşterea valorilor normale, două loturi au primit în tratament zilnic cele două forme de rutosid 100 mg/kilocorp oral şi alte două loturi au primit cu 2 ore înainte de sacrificare substanţele în aceeaşi doză şi pe aceeaşi cale. Hipercolesterolemia a fost provocată experimental cu triton WR 1339—500 mg/kilocorp i.p., administrat 18 ore înaintea sacrificării. Loturile de şobolani au fost împărţite, ca şi la determinarea colesterolului normal, lotul martor primind însă triton, pentru cunoaşterea valorilor hipercolesterolemiei realizate. Dozarea colesterolului s-a făcut cu ajutorul reactivului Zurkowski (5), prin citiri la spectrofotometrul V.S.U.—2P, în cuve de 1 cm, la 600 nm.

Acţiunea substanţelor testate, respectiv, a rutosidului insolubil în apă şi a rutosidului-Mg asupra metabolismului, s-a studiat folosind şobolani masculi cu greutăţi medii de 180 g, împărţiţi în două loturi de cîte 6 animale, cărora li s-a determinat metabolismul bazal iniţial, şi apoi zilnic, timp de 7 zile, înainte şi după administrarea substanţelor în doză de 100 mg/kilocorp oral. Determinarea valorilor metabolismului bazal, s-a făcut în condiţii de repaus fizic cît mai complet, la cel puţin 12 ore după masă şi la temperatură constantă, prin măsurarea cantităţii de CO_2 expirată (1, 5).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru influenţa rutosidului insolubil şi solubil asupra glicemiei, rezultatele sînt consemnate în tabelul III, reprezentate grafic în figura 3, iar pentru colesterolemie şi hipercolesterolemie în tabelul IV şi figura 4.

Tabelul III

Influenţa asupra glicemiei (procente de scădere a glicemiei normale)

Substanţa administrată 100 mg/kilocorp	Substanţa administrată 2 ore înainte de test	Substanţa administrată timp de 5 zile
Rutosid insolubil	9,55	35,83
Rutosid-Mg	32,46	46,1

Influenţa asupra metabolismului

Substanţa administrată 100 mg/kilocorp	Zile de					
	1		2		3	
	A	B	A	B	A	B
Rutosid insolubil		+ 21,1	+ 0,59	+ 3,2	+ 5,34	— 2,06
Rutosid-Mg		+ 3,75	+ 4,83	— 17,35	— 6,24	— 14,06

A = modificări ale metabolismului bazal zilnic, faţă de valorile înregistrate înainte de începerea tratamentului
B = modificări ale metabolismului bazal, la 2 ore după tratament zilnic
+, — = semnifică creşterile sau scăderile.

Luînd în considerare faptul că pentru studierea influenţei celor două forme de rutosid asupra metabolismului bazal s-a făcut un tratament zilnic, timp de 7 zile, evaluările s-au raportat atît la valorile metabolice înainte de tratament, cît şi la cele din ziua respectivă obţinute înaintea administrărilor cotidiene. Rezultatele sînt consemnate în tabelul V şi în fig. 5.

Din examinarea tabelului III se observă că o singură doză de substanţă (100 mg/kilocorp, oral) produce în cazul rutosidului-Mg o scă-

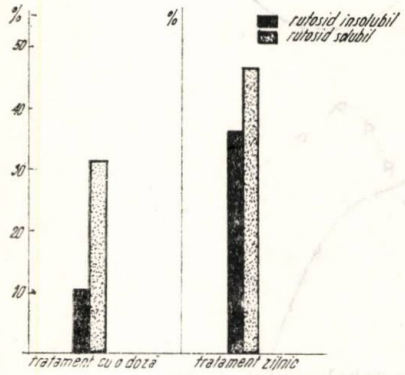


Fig. 3. — Scăderea procentuală a glicemiei.

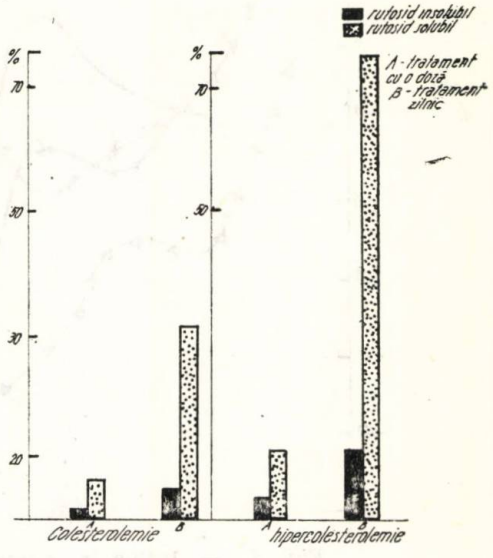


Fig. 4. — Scăderea procentuală a colesterolemiei şi a hipercolesterolemiei.

Tabelul IV

Influenţa asupra colesterolemiei şi hipercolesterolemiei (exprimare procentuală a scăderilor faţă de martori)

Substanţa administrată 100 mg/kilocorp	Influenţa asupra colesterolemiei		Influenţa asupra hipercolesterolemiei	
	tratament 2 ore înainte de testare	tratament zilnic (5 zile)	tratament 2 ore înainte de testare	tratament zilnic (5 zile)
Rutosid insolubil	1,7	4,05	2,09	11,37
Rutosid-Mg	7,71	31,45	10,26	74,60

Tabelul V

bazal (exprimare procentuală)

testare								
4		5		6		7		
A	B	A	B	A	B	A	B	
+ 14,7 — 2,57	— 8,71 — 29,15	— 4,03 — 28,9	+ 3,39 — 35,4	— 11,08 — 33,7	— 4,36 — 21,0	— 8,34 — 55,4	+ 5,18 — 27,6	

dere a glicemiei cu 22,91% mai mare decît forma insolubilă, iar în tratament cronic cu 10,27%. Colesterolul normal (vezi tabelul IV şi figura 4) este scăzut de prima formă cu 6% mai mult decît rutosidul insolubil în apă şi tratament acut şi cu 27,4% mai mult în tratament cronic. Hipercolesterolemia provocată este scăzută de rutosid-Mg cu

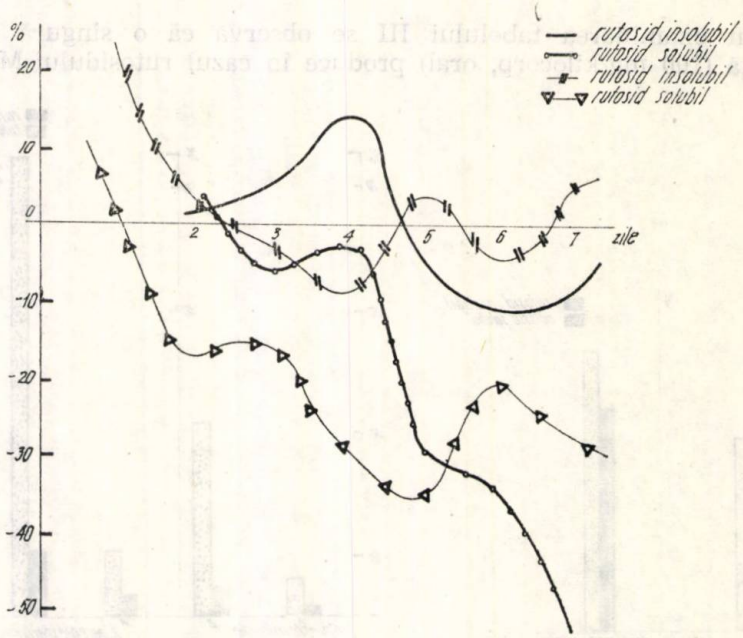


Fig. 5. — Influenţa asupra metabolismului bazal.

8,17% peste valoarea celui insolubil în tratament acut şi cu 63,23% în tratament cronic.

Metabolismul bazal, la animalele de experinţă (tabelul V, fig. 5) a dovedit că este influenţat în mod variabil de substanţele testate. Raportarea zilnică (timp de 7 zile) a metabolismului bazal la valoarea metabolismului animalelor intrate în experienţă dovedeşte, pentru rutosidul insolubil, oscilaţii zilnice în plus sau în minus, fără variaţii mari într-un sens sau celălalt, în timp ce la rutosidul solubil, în prima zi se înregistrează o creştere remarcabilă, ce diminuează în a 2-a zi, ajungînd la valori negative în a 3-a şi a 4-a zi, după care urmează o scădere foarte pronunţată a metabolismului, de 55,49% în ziua a 7-a.

Dacă se urmăreşte, însă, influenţa asupra metabolismului bazal zilnic la 2 ore după tratament, rezultă aceeaşi constatare pentru rutosidul insolubil, ca în situaţia amintită anterior, iar pentru cel solubil, o influenţă evident negativă, mergînd progresiv.

CONCLUZII

— Glicemia este scăzută cu 32,46% de către rutosid-Mg la 2 ore după o doză unică şi doar cu 9,55% de către cel insolubil. În tratament zilnic (5 zile) această scădere este de 46,1% pentru prima formă şi de 35,83% pentru cea de a 2-a.

— Colesterolul normal, ca și hipercolesterolemia sînt scăzute de rutosid-Mg cu 7,75% și 31,45% și respectiv 10,26% și 74,60% în tratament cu o doză și zilnic, iar pentru rutosidul insolubil scăderile sînt de 1,7% și 4,05% și, respectiv, 2,09% și 11,37%.

— Metabolismul bazal oscilează în tratament cronic (7 zile) cu valori pozitive și negative pentru rutosidul insolubil, iar pentru cel solubil cu valori negative începînd din ziua a 2-a, ce merg progresiv.

4. *Modificări ale creșterii în greutate după tratament cronic*

Testarea s-a efectuat pe 2 categorii de șoareci-maturi, cu greutate medie 18,6 g și șoareci în creștere cu greutate medie de 11,4 g, în loturi de 10, cîntăriți zilnic timp de 7 zile și alimentați la discreție. Substanțele : rutosid insolubil și solubil au fost administrate zilnic dimineața, oral, în doză de 100 mg/kilocorp. De asemenea, a mai fost testată și o substanță cu acțiune antiser'toninică, ciproheptadina (Peritol), cu proprietăți orexigene, în doză de 2 0 mg/kilocorp.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Valorile obținute sînt consemnate în tabelul VI.

Tabelul VI

Influența asupra greutății

(+ sens de creștere; — scădere; exprimare procentuală)

Substanța administrată mg/kilocorp	Șoareci adulți	Șoareci în creștere
Rutosid insolubil 100	— 12,81	—
Rutosid-Mg 100	+ 21,70	+ 22,2
Peritol 20	+ 3,81	+ 10,1

Scăderea în greutate la administrarea formei insolubile a rutosidului este evidentă și considerăm că s-ar datori suspensiei consistente care, probabil, împiedică absorbția substanțelor hrănitoare din alimente. Pentru forma solubilă, creșterea în greutate este evidentă, animalele prezentînd și un aspect general mai bun (blana mai albă și mai lustruită), efecte care ar putea fi corelate cu modificările metabolismului bazal.

CONCLUZII

Rutosid-Mg produce creșterea în greutate a șoarecilor după tratament oral, cu 100 mg/kilocorp zilnic, timp de 7 zile.

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU LUCIA, CRISTEA A. — Farmacodinamie. Lucrări practice, Litografia I.M.F., București, 1978, p. 161 ; 191.
2. GABOR M. — Abriz der Pharmakologie von Flavonoiden, Akademiai Kiadó, Budapesta, 1975.
3. MURGU LUCIA, DOBRESCU D., SUCIU O. — Cercetări experimentale privind absorbția rutosidului administrat sub diferite forme, *Farmacia*, 1976, 3, 173.

4. MURGU LUCIA, DOBRESCU D., ANDRONESCU S., IACOBAȘ S. — Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutosidului din unele preparate farmaceutice, *Farmacia*, 1978, *26*, 3, 149—154.
5. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York, 1965, p. 259.

Articol intrat în redacție la 12.X.1979.

Indicele de clasificare : 615.765.5—015.11

SUMMARY

Lucia Murgu, D. Dobrescu, N. Oiță, Delia Ardelean, Mirela Nicolescu — PHARMACODYNAMIC STUDY OF WATER-SOLUBLE RUTOSIDE-MG

The capacity of water-soluble and, comparatively, of insoluble rutoside-Mg/to cross artificial intestinal and stomach membranes determined *in vitro*, showed the net superiority of the water-soluble form. Comparative study of the influence of various forms of rutoside on capillary permeability showed the net superiority within the first 30 minutes of Venoruton, and at 60 minutes of Rutoside-Mg.

Water-soluble rutoside-Mg lowers glycaemia after a single dose (100 mg/kg b.w.) by 32.46% as against 9.55% with the insoluble product. Similarly, normal cholesterol and experimentally induced hypercholesterolaemia were significantly lowered by the water soluble product. Basal metabolism studies likewise proved a diminution of metabolism following daily treatment with rutoside-Mg.

РЕЗЮМЕ

Лучия Мургу, Д. Добреску, Н. Оицэ, Делия Арделян, Мирела Николеску — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОДОРАСТВОРИМОГО РУТОЗИДА-МГ.

Авторы исследовали *ин витро* способность прохождения сквозь искусственные мембраны желудка и кишечника водорастворимого Рутозида-Мг, по сравнению с неводорастворимым. Установлено явное преимущество первой формы. Было также исследовано влияние на проницаемость капилляров сравнительным образом, в отношении различных форм Рутозида и было отмечено несомненное превосходство, в течение первых 30 минут в отношении препарата Венорутон, а по истечению 60 минут — в отношении Рутозида-Мг.

Действие на гликемию состоит в понижении последней на 32,46% после введения единой дозы (100 мг/кг веса тела), по сравнению с неводорастворимым препаратом, который понижает ее лишь на 9,55%. Нормальный холестерин и экспериментально вызываемая гиперхолестеринемия также значительно понижаются водорастворимым рутозидом. Исследование основного обмена веществ доказали наличие снижающего действия последнего при ежедневном назначении препарата Рутозид-Мг.

Studiul activității biologice a unor noi tiosemicarbazide și a derivaților acestora cu nucleu triazolic și tiadiazolic

I. Testarea toxicității

T. Iorga, C. Ciugureanu, I. Iorga

Facultatea de farmacie, Iași

REZUMAT *În cadrul unui studiu mai amplu cu privire la activitatea biologică a unor aciltiosemicarbazide, derivate de la acidul 4-clor-2-hidroxibenzoic, sintetizate de noi, precum și a derivaților de 1,2,4-triazol și 1,3,4-tiadiazol obținuți prin ciclizarea acestora în mediu bazic, respectiv acid, se prezintă în această lucrare rezultatele testării toxicității.*

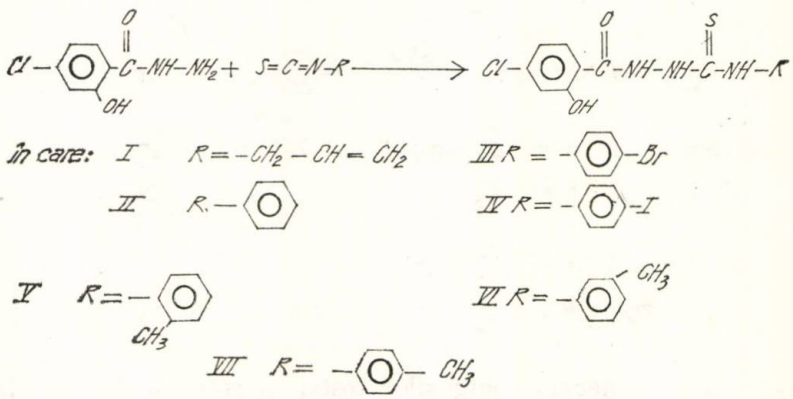
S-a utilizat testul pe plantule de Triticum vulgare, *urmărindu-se efectul substanțelor asupra creșterii rădăcinii și testul pe protozoare, urmărindu-se reproducerea în cultura de* Paramecium caudatum *Zhr.*

Pentru comparație, s-a testat în aceleași condiții și hidrazida acidului izonicotinic.

Testele efectuate demonstrează că multe din substanțele experimentate nu sînt toxice și pot fi studiate în continuare sub aspectul activității biologice.

Carbazali
Efect biologic

Derivații de tiosemicarbazide s-au dovedit a avea interesante proprietăți farmacodinamice : antileproase (1), antimicotice (2), antihelmintice (3), bacteriostatice (4) etc.

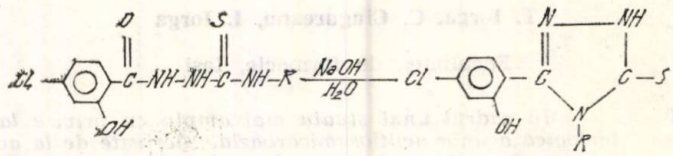


De asemenea, mulţi compuşi chimici care conţin în moleculă nucleul triazolic sau tiadiazolic sînt cunoscuţi ca avînd acţiune antituberculoasă (5), antivirală (6), antiinflamatorie (7) etc.

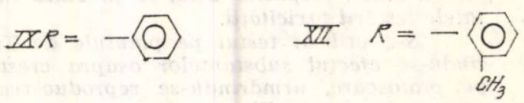
Mecanismul de acţiune a compuşilor chimici în organism este complicat şi puţin cunoscut. Mulţimea factorilor care influenţează acţiunea biologică reclamă studiul unui număr foarte mare de compuşi, în vederea stabilirii unei corelaţii între structura chimică şi aceste proprietăţi.

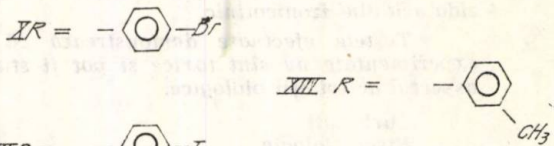
Tiosemicarbazidele şi compuşii cu nucleu tiadiazolic şi triazolic derivaţi de la acestea, care constituie obiectul prezentei lucrări, au fost sintetizate de noi prin reacţia hidrazidei acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic, cu diverşi izotiocianaţi (8).

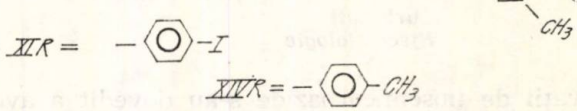
Triazolii au fost preparaţi prin reacţia de ciclizare în mediu bazic a acestor tiosemicarbazide (9) :



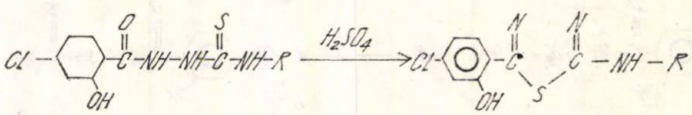
în care: VIII R = $CH_2-CH=CH_2$



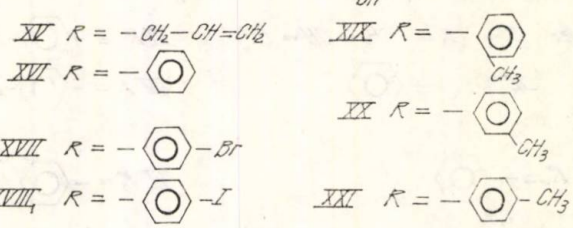




Tiadiazolii au fost obţinuţi în urma reacţiei de ciclizare în mediu acid a tiosemicarbazidelor respective (10) :



în care:



Prezenţa în molecula compuşilor testaţi a restului de la hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic, cunoscută pentru proprietăţile sale farmacodinamice, va permite stabilirea contribuţiei celorlalţi factori struc-

turali ai moleculei la acțiunea biologică. Se va putea stabili dacă grupările de atomi, active biologic atunci cînd se află separat în molecule, manifestă o acțiune cumulată atunci cînd se află în aceeași moleculă organică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În acest articol prezentăm rezultatele cercetărilor noastre asupra toxicității compușilor I—XXI. În vederea determinării toxicității, s-a efectuat testul pe plantule și testul pe protozoare.

1. *Aprecierea toxicității cu ajutorul testului pe plantule*

Studiul influenței compușilor chimici, asupra alungirii radiculare a plantulelor constituie o metodă simplă și cu rezultate bune pentru determinarea toxicității. Testul s-a efectuat pe plantule de *Triticum vulgare*, aplicîndu-se soluții de concentrații din ce în ce mai mari, pînă cînd plantulele încetează a se dezvolta. Este știut că plantulele au o sensibilitate mai mare decît animalele de laborator la acțiunea agenților chimici, de aceea la calcularea concentrației maxime de lucru admisibilă trebuie aplicat un factor de corecție (11).

Substanțele testate nefiind solubile în apă, s-a lucrat cu soluții care conțin 1 gram substanță la 20 ml acetonă. Din soluția acetonică s-au preparat, prin diluție cu apă, soluții care conțin 100 mg, 10 mg și 1 mg substanță la litrul de soluție. Drept martor a fost utilizată apa declorinată și apa cu acetonă în proporția în care se găsesc și în soluțiile ce conțin substanța de testat. Materialul biologic, a fost obținut prin menținerea cariopselor de grîu în întuneric, pe hîrtie de filtru umectată cu apă de robinet declorinată, la temperatura de 20°C, pînă cînd rădăcina plantulelor a ajuns la 2,5—3 cm. În fiecare eprubetă care conține soluția cu substanță de testat, la una din cele trei concentrații (respectiv, 100 mg/l, 10 mg/l, 1 mg/l), s-au introdus cîte cinci plantule astfel ca rădăcinile să fie complet acoperite. Astfel pregătite, eprubetele au fost ținute timp de 5 zile în condiții de umiditate și temperatură constante. Determinarea lungimii rădăcinilor s-a făcut la intervale de 24 de ore.

În paralel, în condiții identice, s-a lucrat și cu apa declorinată și cu amestecul apă-acetonă. Din determinările efectuate s-a constatat că acetona în concentrația utilizată nu afectează dezvoltarea plantulelor.

Rezultatele testului au fost înregistrate sub formă de grafice (figurile 1—7) și sub formă de tabel (tabelul I).

În grafice, pe abscisă s-a trecut timpul în care s-au făcut determinările, iar pe ordonată, creșterea rădăcinii, în cm. Linia orizontală,

Tabelul I

Rezultatele testului de toxicitate pe plantule

Gradul de activitate a substanței	Substanțele testate
Foarte toxice (conc. mg/l-inhibă)	VI, VII, VIII, IX, XII, XIII, XIV, XIX, XX, XXI
Moderat toxice	I, XXIV
Puțin active	IV, V, X, XI, XVIII
Stimulatoare	II, III, XVI, XVII

notată cu M, indică nivelul de dezvoltare a plantulelor în apă declorinată și în apă cu 0,02 ml acetonă/1. Pentru comparație, s-au testat în aceleași condiții hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic (XXII), 4-clor-2-hidroxibenzoil-4-fenil-semicarbazida (XXIII) și izoniazida (XXIV) (vezi figurile 1, 2 și 3).

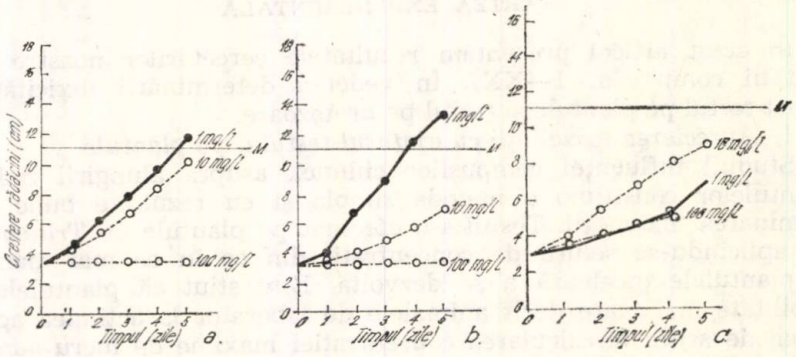


Fig. 1. — *a.* Hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic ; *b.* hidrazida acidului izonicotinic ; *c.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-fenil-semicarbazida.

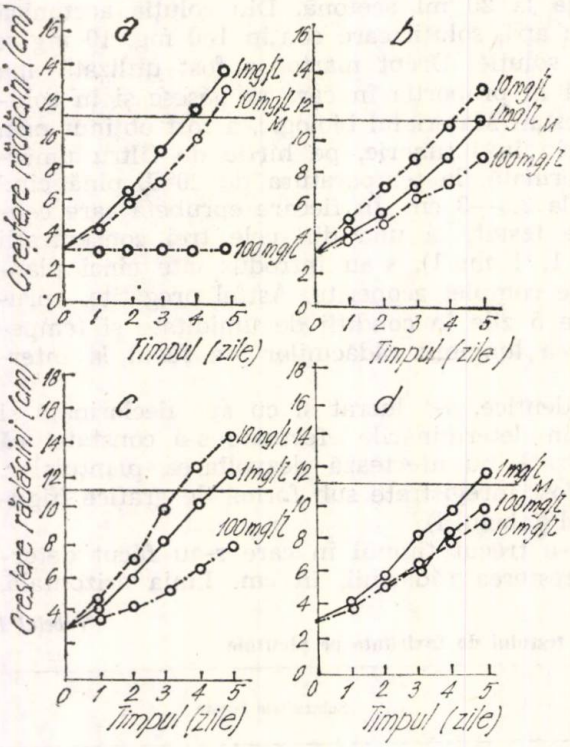
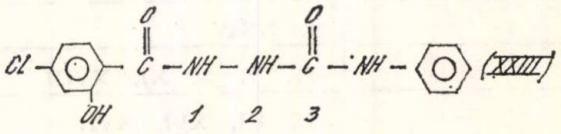


Fig. 2. — *a.* **1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-fenil-tiosemicarbazida ; *b.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-alil-tiosemicarbazida ; *c.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(p-bromfenil)-tiosemicarbazida ; *d.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(p-iodfenil)-tiosemicarbazida.**

Semicarbazida testată cu formula :



diferă de produsul II prin aceea că are în loc de sulf la atomul de carbon 3, un oxigen. Diferențele care apar în comportarea acestor două substanțe față de materialul biologic pot fi puse pe seama celor doi atomi : oxigen și, respectiv, sulf. Așa cum se vede în figurile *1 c* și *2 a*, în timp ce semicarbazida inhibă dezvoltarea la toate cele trei concentrații, tiosemicarbazida (II) stimulează dezvoltarea plantulelor la con-

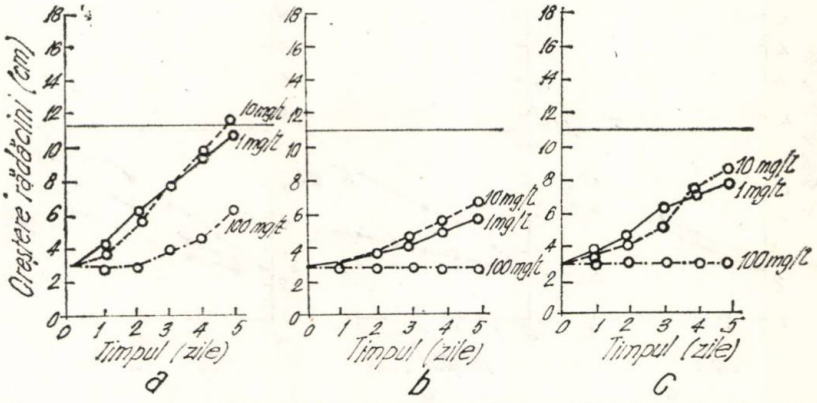


Fig. 3. — *a.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(o-tolil)-tiosemicarbazida. *b.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(m-tolil)-tiosemicarbazida. *c.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(p-tolil)-tiosemicarbazida.

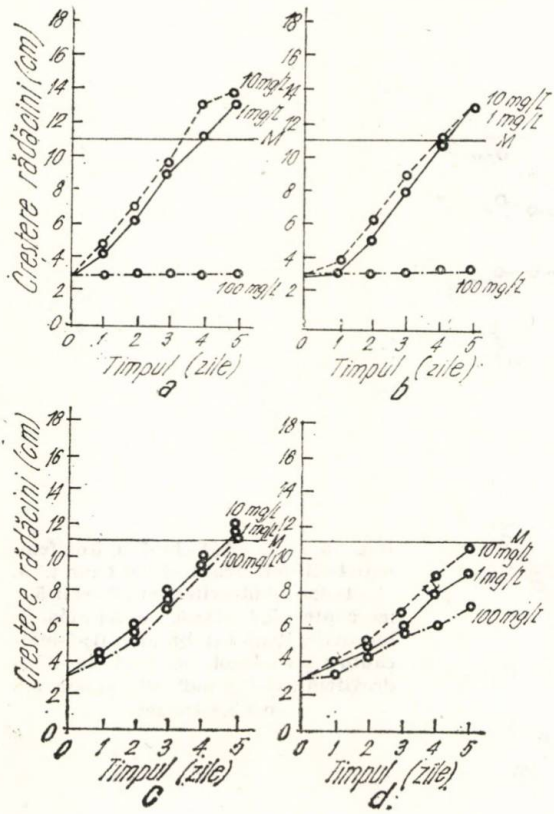


Fig. 4. — *a.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-fenilamino-1,3,4-tiadiazol. *b.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(p-bromfenilamino)-1,3,4-tiadiazol. *c.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(p-iodofenilamino-1,3,4-tiadiazol.

centraţii de 1 mg/l şi, respectiv, 10 mg/l. Deci, prezenţa sulfului în toate aceste substanţe este un factor stimulator.

Testarea hidrazidei acidului izonicotinic (XXIV), în aceleaşi condiţii în care au fost testate şi substanţele sintetizate de noi, s-a efectuat cu scopul de a verifica veridicitatea metodei.

Tiadiazolii derivaţi (compuşii XIV—XV) stimulează dezvoltarea plantulelor (vezi figurile 4 şi 5).

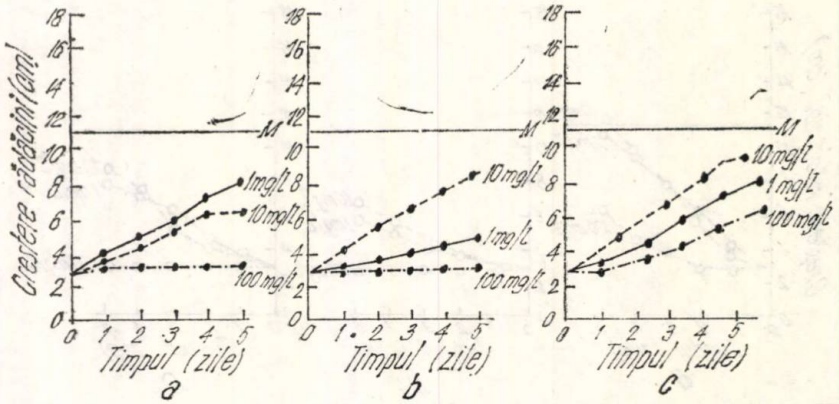


Fig. 5. — *a.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(m-tolil-amino)-1,3,4-tiadiazol. *b.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(p-tolil-amino)-1,3,4-tiadiazol. *c.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(alil-amino)-1,3,4-tiadiazol.

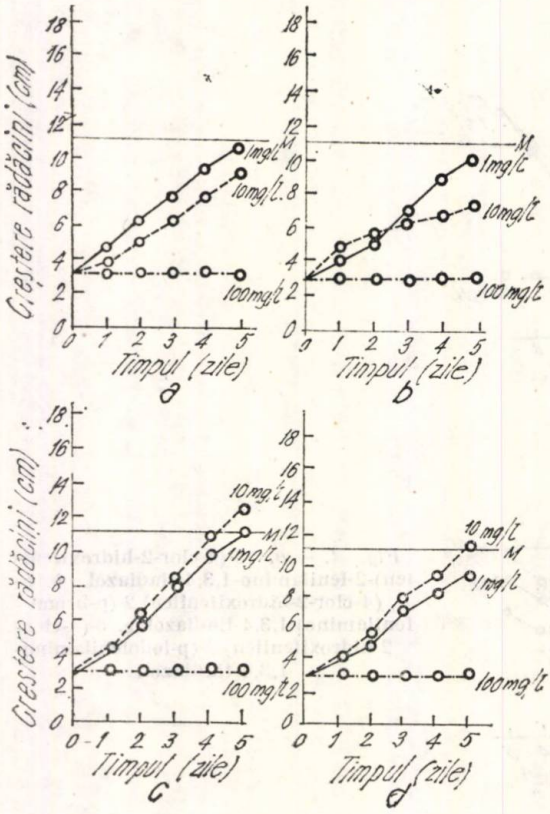


Fig. 6. — *a.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-alil-5-mercapto-1,2,4-triazol. *b.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol. *c.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(p-bromfenil)-5-mercapto-1,2,4-triazol. *d.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(p-iodfenil)-5-mercapto-1,2,4-triazol.

Aprecierile consemnate în tabelul I arată că dintre tiosemicarbazidele testate, au acţiune stimulatoare asupra dezvoltării plantulelor cele care conţin radicalul fenil (II) şi bromfenil (III). Triazolii derivaţi de la aceste tiosemicarbazide inhibă sau stimulează foarte puţin dezvoltarea la aceleaşi concentraţii (vezi figurile 6 şi 7).

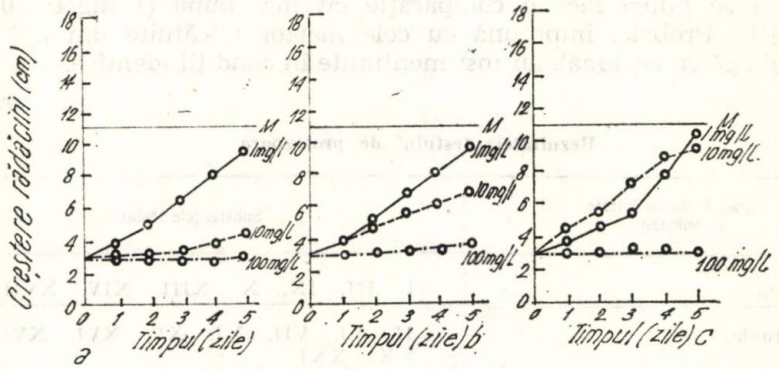


Fig. 7. — *a.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(o-tolil)-5-mercapto-1,2,4-triazol. *b.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(p-tolil)-5-mercapto-1,2,4-triazol. *c.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(m-tolil)-5-mercapto-1,2,4-triazol.

Compusul VIII, triazolul derivat de la faniltiosemicarbazida II, inhibă dezvoltarea plantulelor, în timp ce compusul IX stimulează puţin creşterea.

Faţă de hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic (vezi fig. 1 a), toate tiosemicarbazidele stimulează dezvoltarea plantulelor. Se poate afirma că (în cazul acestui test) introducerea restului de izotiocianat în molecula hidrazidei este favorabilă nu numai prin aceea că micşorează toxicitatea, dar şi pentru că stimulează dezvoltarea.

Tiosemicarbazidele care conţin radicalul —CH_3 la nucleul marginal, în poziţiile orto (V), meta (VI) şi para (VII), ca şi derivaţii corespunzători de triazol (XII, XIII, XIV) şi cei de la tiadiazol (XIX, XX, XXI) sînt toxici (inhibă dezvoltarea).

Dacă comparăm comportarea acestor compuşi cu cea a feniltiosemicarbazidei (II) şi a derivaţilor ei de triazol (IX) şi tiadiazol (XVI), de care diferă structural numai prin prezenţa radicalului metil la nucleul aromatic, putem desprinde rolul nefavorabil al acestui radical în acţiunea manifestată de substanţă asupra materialului biologic. Comparînd compuşii III, IV şi derivaţii lor triazolici (X, XI) şi tiadiazolici (XVII, XVIII) cu aceeaşi serie (II, IX, XVI), de care diferă prin prezenţa atomului de halogen (brom şi, respectiv, iod), se poate aprecia că halogenii contribuie favorabil la acţiunea stimulatoare a creşterii.

2. *Aprecierea toxicităţii cu ajutorul testului pe protozoare* (reproducerea în cultura de *Paramecium caudatum* Zhr)

Cercetări recente au demonstrat că protozoarele, organisme cu ciclu vital scurt şi cu reproducere rapidă, prezintă o mare sensibilitate faţă de anumiţi factori (12).

L. Dehorne şi F. Morvillez (13) au studiat comportarea culturilor de infuzori faţă de diferiţi alcaloizi, iar M. Lwoff (14) a cercetat influ-

ența adaosului de aneurină asupra dezvoltării acestora. H. Planel și colab. (15) au studiat înmulțirea infuzorilor sub influența radiațiilor ionizante.

Testul s-a efectuat folosind numai mediul de gulii (infuzie de *Brassica gongyloides*), care este propice pentru dezvoltarea unor culturi viguroase de *Paramecium caudatum* Zhr și a durat zece zile. S-a lucrat cu soluții de aceeași concentrație, ca și în cazul testului pe plantule, pentru a se putea face o comparație cît mai bună (1 mg/l, 10 mg/l, 100 mg/l). Probele, împreună cu cele martor (alcătuite din apă declorinată și apă cu acetonă), au fost menținute în condiții identice.

Tabelul II

Rezultatele testului de protozoare

Gradul de activitate a substanței	Substanțele testate
Foarte toxice	I, III, IX, X, XIII, XIV, XVIII
Moderat toxice	II, VI, VII, XI, XV, XVI, XVII, XX, XXI
Puțin active	V, XII, XIX
Stimulatoare	IV, XXIV

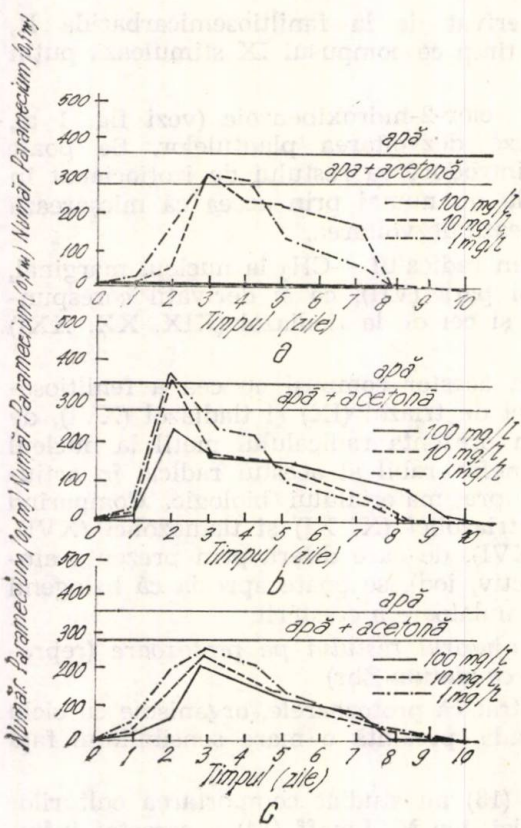


Fig. 8. — a. Hidrazida acidului 4-clor-2 hidroxibenzoic. *b.* Hidrazida acidului izonicotinic. *c.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-fenil-semicarbazida.

Observațiile, efectuate la intervale de 24 de ore, sînt consemnate în graficele din figurile 8—14 și în tabelul II.

S-a urmărit evoluția în timp a culturii de *Paramecium*, cu ajutorul microscopului, cercetîndu-se eșantioane de 0,1 ml, recoltate din probele în prealabil omogenizate.

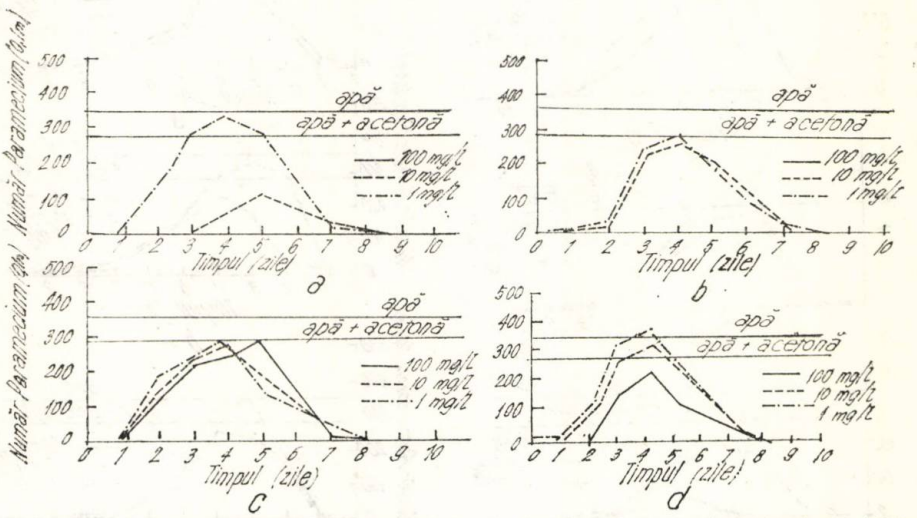


Fig. 9. — *a.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-fenil-tiosemicarbazida. *b.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(p-bromfenil)-tiosemicarbazida. *c.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-alil-tiosemicarbazida. *d.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(p-iodfenil)-tiosemicarbazida.

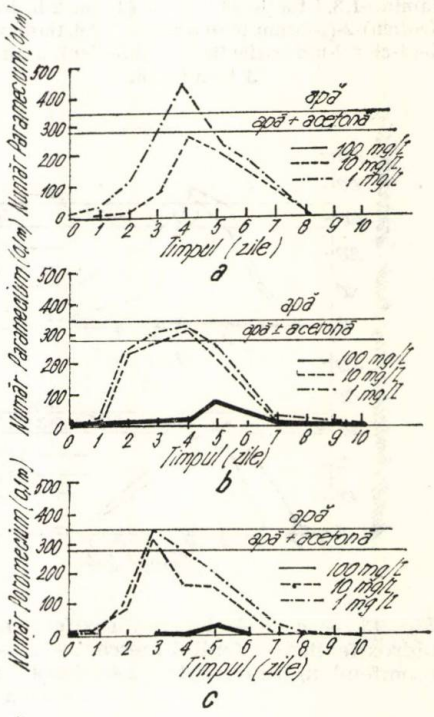


Fig. 10. — *a.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(0-tolil)-tiosemicarbazida. *b.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(m-tolil)-tiosemicarbazida. *c.* 1-(4-clor-2-hidroxibenzoil)-4-(p-tolil)-tiosemicarbazida.

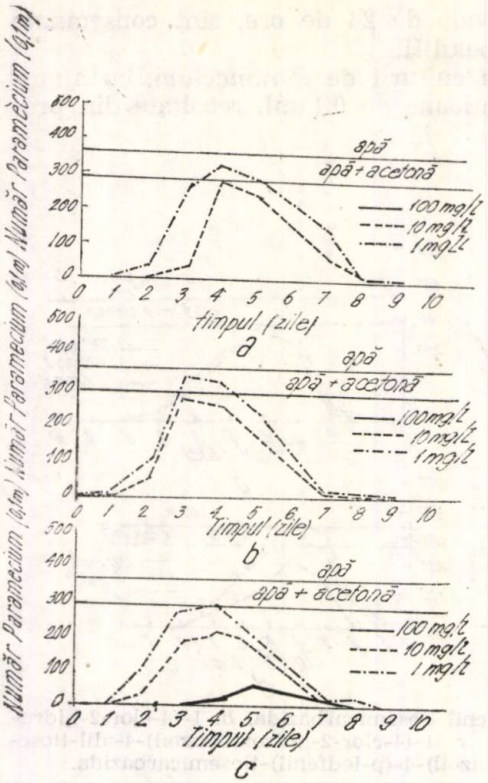


Fig. 11. — *a.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-fenilamino-1,3,4-tiadiazol. *b.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(p-brom-fenil-amino)-1,3,4-tiadiazol. *c.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(p-iodfenil-amino)-1,3,4-tiadiazol.

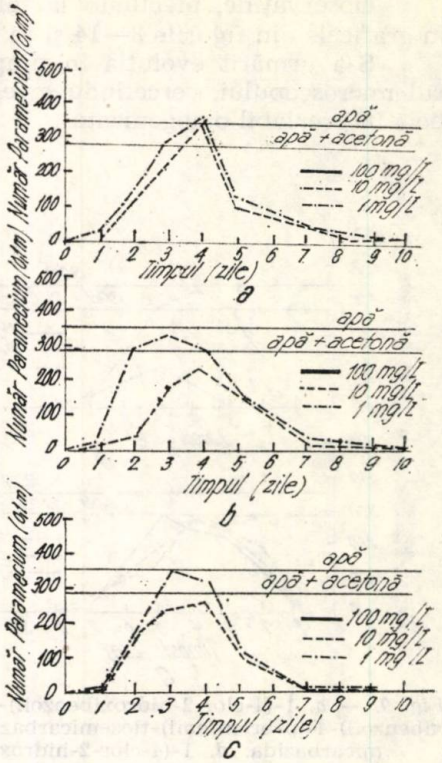


Fig. 12. — *a.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(0-tolilen-amino)-1,3,4-tiadiazol. *b.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(m-tolilen-amino)-1,3,4-tiadiazol. *c.* 5-(4-clor-2-hidroxifenilen)-2-(p-tolilen-amino)-1,3,4-tiadiazol.

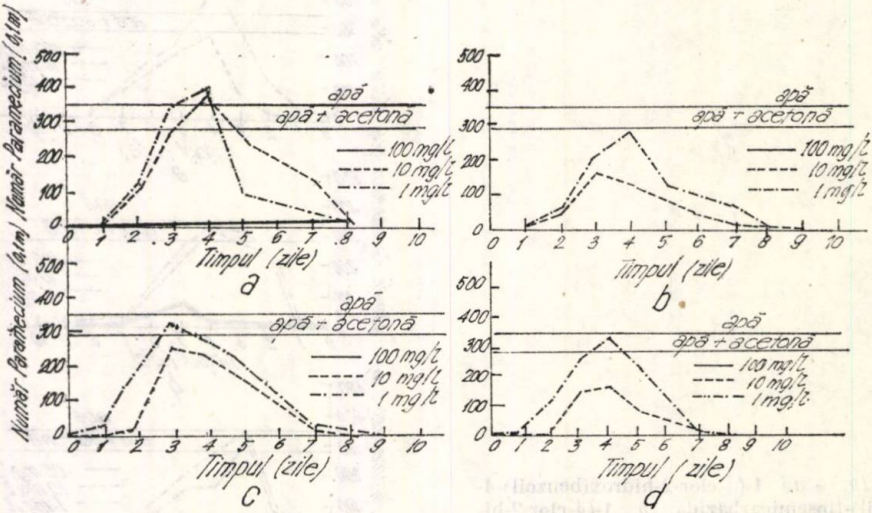


Fig. 13. — *a.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-alil-5-mercapto-1,2,4-triazol. *b.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol. *c.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(p-bromfenilen)-5-mercapto-1,2,4-triazol. *d.* 3-(4-clor-2-hidroxifenilen)-4-(p-iodfenilen)-5-mercapto-1,2,4-triazol.

Au fost de asemenea testate hidrazida acidului 4-clor-2-hidroxibenzoic (XXII), fenilsemicarbazida (XXIII) şi izoniazida (XXIV) (vezi fig. 8).

În seria tiosemicarbazidelor care conţin radicalul metil fixat pe nucleul aromatic marginal, se observă, ca şi în cazul testului pe plantule, o diferenţiere a acţiunii biologice, în funcţie de poziţia radicalului pe nucleul aromatic.

Compusul V, care conţine metitlul în orto (vezi fig. 9 şi 10), este, ca şi în cazul plantulelor, netoxic, în timp ce compuşii VI şi VII, care conţin radicalul metil în meta, respectiv în para, sînt toxici. Se poate aprecia deci că acţiunea biologică a compuşilor organici depinde şi de poziţia în moleculă a anumitor grupări de atomi.

Se observă, de asemenea, că în timp ce tiadiazolii obţinuţi în urma ciclizării tiosemicarbazidelor în mediu acid manifestă o slabă toxicitate faţă de materialul biologic utilizat, triazolii obţinuţi din aceleaşi tiosemicarbazide în mediu bazic sînt toxici (vezi figurile 11, 12, 13 şi 14).

Dacă se ia în consideraţie faptul, bine verificat, că hidrazida acidului izonicotinic este un produs netoxic pentru organismul uman şi dacă se compară comportarea substanţelor nou sintetizate cu cea a acestei hidrazide, în cadrul testelor efectuate, se poate afirma că foarte multe din substanţele testate merită a fi studiate în continuare, sub aspectul activităţii biologice.

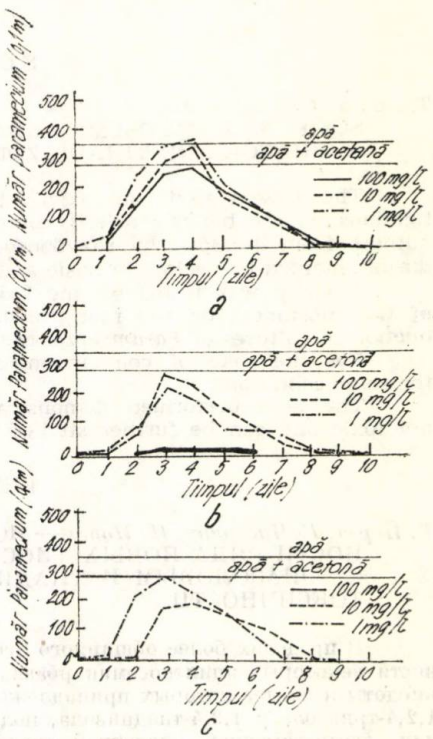


Fig. 14.

BIBLIOGRAFIE

1. HARTER P., LITALIER F. — *C. A.*, 1962, 91 806, 57.
2. MADAN A. G. — *C. A.*, 1963, 4 185 c, 26.
3. COWLEY J. — *C. A.*. 1964, 582 f.e., 69.
4. TIVARI S., SWARIOP A. — *Indian Chem. Soc.*, 1961, 38, 245.
5. CLARKSON R., LANDSQUIST J. K. — *J. Chem. Soc.*, 1967, 24, 2 700.
6. BUÛ-HOÏ N. P., BANG T. V., XUONG N. D. — *Chemotherapy*, 1961, 2, 122.
7. KLOSA Y. — *Arsch. Pharm.*, 1954, 287, 1, 12.
8. CIUGUREANU C., IORGA T., CIUGUREANU M. — *Bul. Inst. polit.* Iaşi, 1979, *XXV*, 1—2, S. II, 95.
9. IORGA T. — Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1975.
10. BUDEANU C. H., IORGA T., CIUGUREANU C., IORGA I. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 7, 633.
11. ZAMFIR GH., APOSTOL S., MELINTE C., NĂSTASE V. — *Igiena*, 1968, XVII, 5, 281.
12. APOSTOL S. — *Rev. med.-chir. Iaşi*, 1965, 3, 665.

13. DEHORNE L., MORVILLEZ F. — *C. R. Soc. Biol.*, 1962, 94, 704.
14. LWOFF M. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 1 170.
15. PLANEL H. şi colab. — *C. R. Soc. Biol.*, 1965, 4, 159, 983.

Articol intrat în redacţie la 27.X.1979

Indicele de clasificare: 615.778.53—06

SUMMARY

T. Iorga, C. Ciugureanu, I. Iorga — STUDY OF THE BIOLOGIC ACTIVITY OF SOME NEW THIOSEMICARBAZIDES AND THEIR DERIVATIVES WITH A TRIAZOL AND THIADIAZOL NUCLEUS. I. TOXICITY TESTING

The present study on toxicity testing forms an extension of previous investigations on the biologic activity of certain acylthiosemicarbazides, derived by the authors from 4-chlor-2-hydroxybenzoic acid and from 1,2,4-triazol and 1,3,4-thiadiazol obtained by cycling in basic and acid medium respectively.

Toxicity was tested on the *Triticum vulgare* plant, following up the effect of the substances on the root growth, and on Protozoa following up the reproduction in cultures of *Paramecium caudatum* Zhr.

For the sake of comparison isonicotinic acid hydrazide was tested under the same conditions.

The tests performed demonstrate that many of the substances tested are not toxic and can be further studied from the viewpoint of their biologic activity.

РЕЗЮМЕ

Т. Йорга, К. Чугуряну, И. Йорга — ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА НОВЫХ ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С ТРИАЗОЛОВЫМ И ТИАДИАЗОЛОВЫМ ЯДРОМ. I. ТЕСТИРОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ.

В пределах более обширного исследования относительно биологической активности некоторых ацилтиосемикарбазидов, исходящих из 4-хлор-2-гидроксибензойной кислоты и синтез которых принадлежит авторам, а также и в связи с производными 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола, полученными путем их циклизации в щелочной или, соответственно, кислотной среде, — в данной работе излагаются результаты тестирования токсичности.

Авторы использовали тест на небольших растениях *Triticum vulgare*, где они проследили за действием на рост корней, и тест на простейших, где было исследовано размножение на питательной среде *Paramecium caudatum Zhr.*

Для сравнения в одинаковых условиях производилось тестирование также и гидразида изоникотиновой кислоты.

Произведенные тесты доказывают, что многие из испытанных веществ не являются токсичными и могут подвергаться дальнейшим исследованиям в отношении их биологической активности.

Acțiunea unor substanțe asupra plachetelor sanguine — studiu farmacodinamic experimental

Lucia Murgu, Maria Radu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București
(conducătorul disciplinei : prof. dr. doc. **D. Dobrescu**)

REZUMAT

Se cercetează acțiunea unor substanțe vasoactive — și anume acid nicotinic, rutosid insolubil în apă, rutosid-Mg solubil în apă — comparativ cu aspirina, asupra plachetelor sanguine, privind numărul, adezivitatea și agregarea lor (în experimentare pe iepuri).

Toate substanțele testate scad progresiv numărul trombocitelor, după o doză unică (0,2 g/kilocorp și 0,4 g/kilocorp pentru acidul nicotinic), diminuează valoarea coeficientului de adezivitate, cel mai intens rutosid-Mg (33,87%) la 30 minute, urmat de aspirină (32,3%) la 24 ore. Agregarea plachetară este împiedicată puternic de acidul nicotinic (23%), la 60 minute, moderat de către rutosidul solubil (14%), la 90 minute și de aspirină (7%), la 24 ore.

Medicamente
Trombocit
Farmacodinamie

Ateroscleroza, considerată ca primă cauză a deceselor în multe țări, are o patogenie incomplet elucidată. Cunoscute fiind fenomenele biologice fundamentale ale leziunilor aterosclerotice — proliferarea celulelor musculaturii netede din intima arterială, creșterea marcată a elementelor de țesut conjunctiv (colagen, fibre elastice și proteoglicani) și o puternică creștere a depozitelor de lipide atît intra-, cît extracelular, — cercetările asupra metabolismului lipidic și a celui lipoproteic s-au extins foarte mult (6). Ideea intervenției factorului plachetar în apariția complicațiilor aterosclerozei este astăzi pe deplin acceptată, fără să fie, însă, lămurite în totalitate mecanismele acestei participări.

Astfel, este elucidată existența unui factor mitogen plachetar (9), care ar contribui la proliferarea musculaturii netede. De asemenea, se știe că agregarea plachetară este stimulată de contactul cu masa de colagen subendotelial al ateromului, apărînd astfel în sînge elemente favorizante pentru coagulare, care se adaugă trombilor formați prin rupturi ale plăcilor de aterom (2). În bolile trombocite, intervenția plachetelor sanguine este bine cunoscută, ele contribuind prin agregarea lor la formarea capului trombului arterial (5).

În consecință, medicația antitrombotică include alături de alte numeroase medicamente și pe acelea care împiedică agregarea plache-

tară sau adezivitatea lor. În ceea ce privește medicația antiaterosclerotică, este mai complexă, datorită genezei acestei boli și mai variată, după cum este vorba de împiedicarea formării plăcilor de aterom sau de pacienți vîrstnici cu leziuni constituite.

Cercetările de față se referă la influența asupra factorului plachetar al unor medicamente utilizate ca hipolipemiante, de exemplu acidul nicotinic, și a altor substanțe, folosite pentru efectul lor asupra permeabilității și rezistenței capilarelor : rutosid insolubil și rutosid-Mg solubil în apă. Studiul experimental a fost efectuat pe iepuri, comparativ cu aspirina luată ca etalon, a cărei acțiune la nivelul plachetelor sanguine — număr, adezivitate, agregare — este cunoscută.

TEHNICA DE LUCRU

Animalele utilizate în experimentare au fost iepurii, cu greutăți cuprinse între 1 500 și 2 000 g, ținuți la post 24 ore în prealabil, cărora li s-a făcut recoltarea sîngelui pentru determinarea numărului de trombocite, a adezivității și a agregării plachetare, înainte și după administrarea substanțelor la diferite intervale de timp : 30 ; 60 ; 90 ; 180 minute și 24 ore, în funcție de substanță. Substanțele au fost administrate oral (cu sonda gastrică) în doză unică : acid nicotinic 0,4 g/kilocorp, rutosid insolubil 0,2 g/kilocorp, rutosid solubil 0,2 g/kilocorp, aspirină 0,2 g/kilocorp.

1. *Numărarea plachetelor sanguine* s-a făcut folosind metoda Popa, Enache și Nicoară (8), cu următoarea formulă de calcul :

$$\text{numărul trombocitelor/mm}^3 \text{ sînge} = \frac{N \times 4\,000 \times 20}{5 \times 10}$$

N = numărul trombocitelor din 5 patrate mari (lama Türk)

$\frac{1}{4000}$ = volumul patratului mare

20 = diluția în pipetă

5 = numărul patratelor mari

10 = numărul patratelor mici

2. *Determinarea adezivității plachetare.* Pentru studierea proprietăților plachetelor sanguine (adezivitate și agregare) s-a preparat plasmă îmbogățită în plachete sanguine după următoarea tehnică : s-a recoltat sînge din vena marginală a urechii (3,5 ml) într-o eprubetă de plastic, peste 0,8 ml soluție citrat de sodiu 0,3 M, s-a centrifugat la 1 000—1 500 turații/minut, timp de 45 minute. Plasma îmbogățită în plachete (TRP) s-a separat de hematii prin aspirare cu ajutorul unei seringi din plastic, în așa fel încît să nu antreneze hematiile depozitate. Ea s-a păstrat în eprubetă de plastic și a servit la determinarea adezivității după metoda Wright. Numărarea trombocitelor din TRP, înainte și după adezivitate, s-a făcut după tehnica de la *punctul 1.*

Coeficientul de adezivitate s-a calculat astfel :

$$\text{coeficientul de adezivitate } \% = \frac{A \times B}{A} \times 100$$

A = numărul inițial de plachete din TRP

B = numărul de plachete rămase după adezivitate.

3. *Agregarea plachetară.* Determinarea s-a realizat printr-o metodă indirectă, simplă, bazată pe intervenția agregării plachetare în retrac-

ția cheagului (4), adaptată la condițiile de lucru ale laboratorului nostru. Din același TRP (al cărui număr de trombocite s-a determinat) s-au luat 0,4 ml și s-au adus într-o eprubetă gradată, cu 0,4 ml $CaCl_2$ 0,05 M. În eprubetă s-a introdus o baghetă prevăzută cu gheare, care ușurează scoaterea cheagului. Eprubeta a fost introdusă, timp de 30 minute, la 37°C, într-o baie de apă, după care s-a scos cheagul în așa fel, încît să nu se atingă pereții eprubetei. S-a măsurat în continuare lichidul restant după retracția cheagului. Exprimarea s-a făcut direct în ml ser rămași după retracția cheagului, care este dependent de capacitatea de agregare a plachetelor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pornind de la studiul biodisponibilității acidului acetilsalicilic (3) și constatînd apariția concentrației maxime sanguine la 4 ore și menținerea ei și la 24 ore, testarea influenței asupra trombocitelor a fost făcută la 60, 180 minute și 24 ore de la administrare. Pentru cele două forme de rutosid, testările s-au oprit la 90 minute dată fiind metabolizarea rapidă a acestor flavone ; pentru acidul nicotinic cercetarea s-a făcut după o doză unică mai mare (0,4 g/kilocorp), ca urmare a utilizării lui ca hipolemiant în doză mare, 2—3 g/zi, iar testările, la 60 și 180 minute.

Pentru primul tip de testare, rezultatele (ce reprezintă media experimentărilor pe 3 iepuri) sînt grupate în *tabelul I*, și reprezentate în *figura 1*. Influența substanțelor asupra coeficientului de adezivitate se

Tabelul I

Influența asupra numărului plachetelor sanguine și exprimarea procentuală a scăderii acestora

Substanța administrată g/kilocorp	Timp de testare (minute)					
	inițial	30	60	90	180	24 ore
Aspirină 0,2	503 000		432 000 14,1 %		425 000 15,5 %	312 000 37,9 %
Ac. nicotinic 0,4	562 000		504 000 10,3 %		453 000 19,3 %	
Rutosid insolubil 0,2	505 000	453 300 10,2 %		324 300 35,8 %		
Rutosid solubil 0,2	523 000	457 500 12,6 %		433 000 17,2 %		

observă în *tabelul II* și *figura 2*. Ultimul parametru testat, agregarea plachetară, este prezentat în *tabelul III* și, respectiv, *figura 3*.

Se observă că, în ceea ce privește influența asupra numărului de trombocite, ea este variabilă pentru substanțele testate. Aspirina scade progresiv numărul lor, la 60 de minute de la administrare, cu 14,1% față de inițial, ajungînd la 24 ore această scădere să atingă 37,9%. Pentru acidul nicotinic se obțin de asemenea scăderi ale numărului trombocitelor, de la 10,3% la 60 minute, la 19,3% la 180 minute. Rutozidul insolubil în apă scade acest număr cu 10,2% și 35,8% la 30 și, respectiv, 90 minute după administrare. Pentru rutozidul chelat cu ionul Mg și

astfel solubilizat în apă, cu absorbție orală superioară (7), scăderea este de 12,6% și, respectiv, 17,2% la aceiași timpi de testare.

Scăderea numărului trombocitelor pentru aspirină s-a dovedit foarte pronunțată la 24 ore de la administrarea unei doze unice. Pentru acidul nicotinic, se situează inițial sub valorile aspirinei, respectiv cu 3,8% iar la 180 minute de la administrarea substanței, peste valorile aspirinei cu 3,8%. Comparativ, cele două forme de rutozid își instalează efectul de la primele 30 minute după administrarea orală, fiind mai slab

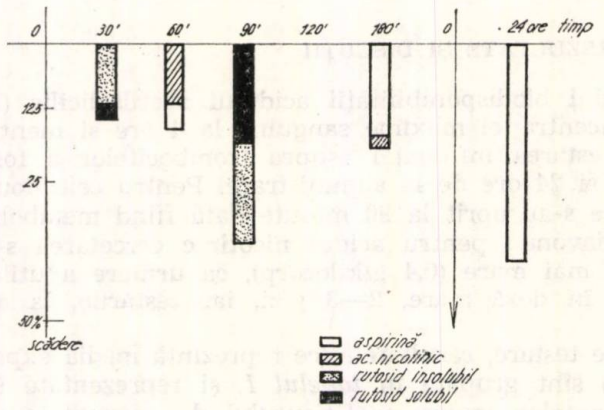


Fig. 1. — Influența asupra numărului plachetelor sanguine.

Tabelul II

Influența asupra coeficientului de adezivitate și exprimarea procentului acestuia

Substanța administrată g/kilocorp	Timp de testare (minute)					
	inițial	30	60	90	180	24 ore
Aspirină 0,2	25,07		22,1 11,84%		18,64 25,64%	16,97 32,3%
Ac. nicotinic 0,4	24,81	25 0%	25 0%		20,35 17,97%	
Rutozid insolubil 0,2	24,07	24		22,24 7,6%		
Rutosid solubil 0,2	24,56	16,24 33,87%		25 0%		

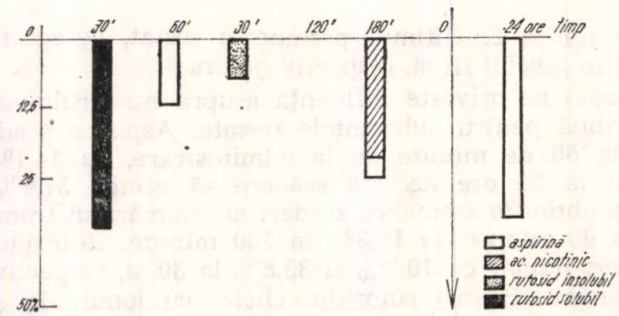


Fig. 2. — Influența asupra coeficientului de adezivitate.

Tabelul III

Influența asupra agregării plachetare

Substanța administrată g/kilocorp	A	Timp de testare (minute)														
		30			60			90			180			24 ore		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Aspirina 0,2	3 0,69				0,68	0,01	1,4				0,64	0,05	7,24	0,64	0,05	7,24
Ac. nicotinic 0,4	2 0,69	0,65	0,04	5,7	0,53	0,16	23				0,7	0	0			
Rutosid insolubil 0,2	3 0,66	0,65	0,01	1,5				0,62	0,04	6						
Rutosid solubil 0,2	4 0,68	0,66	0,02	2,9				0,58	0,10	14						

A = volumul de ser restant după retracția cheagului inițial (înainte de administrarea substanțelor) (ml)
3 = media indivizilor testați
a = volumul de ser restant după retracția cheagului la animalul tratat (ml)
b = scăderea cantității de ser restant după retracția cheagului față de inițial (ml)
c = exprimarea procentuală a scăderii cantității de ser restant după retracția cheagului (ml).

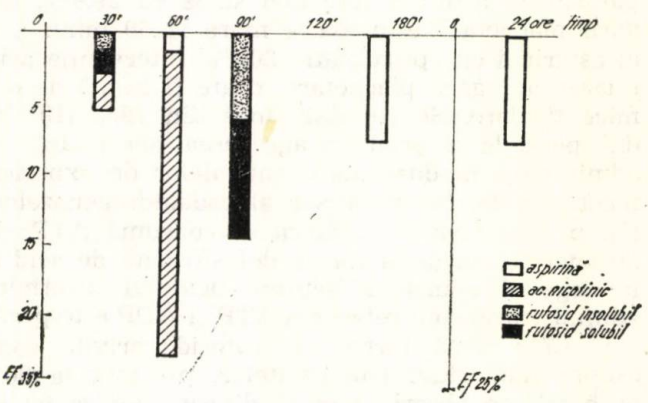


Fig. 3. — **Influența asupra agregării plachetare.**

pentru forma insolubilă cu 2,4%, ajungînd la 90 minute cel insolubil să scadă numărul trombocitelor cu 18,6% mai mult decît cel solubil.

Studiul influenței coeficientului de adezivitate plachetară a dovedit că aspirina scade valorile acestuia cu 11,84 ; 25,64 și 32,3 la 60 ; 180 minute și, respectiv, 24 ore de la administrarea orală. În cazul acidului nicotinic, efectele sînt nule la 30 și 60 minute de la administrare, iar la 180 minute valoarea coeficientului de adezivitate scade cu 17,9%. Rutosidul insolubil manifestă slabe influențe asupra adezivității la 30 minute 0%, la 90 minute 7,6% față de rutosidul solubil, care scade foarte puternic acest coeficient, în primele 30 minute cu 33,8% și de loc la 90 minute.

Pentru aspirină, acțiunea asupra adezivității este pronunțată și merge progresiv, scăzînd această proprietate cu valori mari la 24 ore după administrarea orală a dozei unice. Acidul nicotinic nu influențează

adezivitatea decît la 180 minute de la administrare, situîndu-se sub acțiunea aspirinei cu 7,67%. Cele două forme de rutosid prezintă acțiuni interesante, efecte nule sau foarte slabe (7,6%) pentru cel insolubil, și o scădere pronunțată a adezivității încă în primele minute de la administrare (33,87%) pentru forma solubilă.

Cel de al 3-lea test efectuat a avut drept scop să evidențieze influența substanțelor testate asupra proprietății de agregare a plachetelor. Pentru aspirină, s-a evidențiat o acțiune moderată și progresivă, valoarea maximă atinsă la 180 minute de la administrare, respectiv 7,24 menținîndu-se și la 24 ore. În schimb, pentru acidul nicotinic diminuarea agregării plachetelor se manifestă din primele 30 minute cu valori de 5,7, atingînd la 60 minute o valoare foarte mare, de 23, efectul ajungînd nul la 180 minute. Cele două forme de rutosid prezintă diferențe între ele : acțiunea este moderată (1,5 și 6, la 30 și 90 minute) pentru forma insolubilă și mai pronunțată pentru cea solubilă (respectiv 2,9 și 14 la 30 și 90 minute de la administrare).

Privind în ansamblu influența substanțelor testate asupra celor 3 parametri — numărul trombocitelor, coeficientul de adezivitate și capacitatea de agregare — s-a constatat o reproductibilitate (în condițiile laboratorului nostru și în experimentarea farmacodinamică pe iepuri) a efectelor bine cunoscute ale acidului acetilsalicilic. Pentru acidul nicotinic, capacitatea de scădere a numărului trombocitelor este de intensitate aproximativ egală cu cea a aspirinei, diminuarea adezivității comparativ cu aspirina este mai slabă cu 29,9%, în schimb scăderea agregării plachetare este foarte mare la 60 minute, depășind efectul maxim al aspirinei cu aproximativ 200%. Intervenția acidului nicotinic, cu diminuarea agregării plachetare, poate fi legată de o serie de procese biochimice tisulare. Se cunoaște încă din 1963 (10) intervenția ATP și ADP din peretele arterial în agregarea plachetară inițială. Acidul nicotinic, administrat în doză mare animalelor de experiență, poate acționa ca și nicotinamida, cu precursor al codehidrogenazelor I și II (DPN și TPN) (1), pentru formarea cărora se consumă ATP și ADP atît ca furnizori de energie, cît și ca formă defosforilată de acid adenilic. Astfel se poate înțelege și epuizarea acțiunii acidului nicotinic la 180 minute de la administrare, cînd refacerea ATP și ADP este posibilă.

Cele două forme de rutosid, privite comparativ în efectul lor asupra numărului trombocitelor, prezintă la 30 minute variații legate, probabil, de absorbția orală diferită, iar la 90 minute cel insolubil depășește (în scăderea numărului de trombocite) cu 18,6 rutosid-Mg, aceasta probabil tot în legătură cu farmacocinetica mai rapidă a acestuia din urmă. Efectele asupra adezivității sînt minore pentru cel insolubil și extrem de pronunțate pentru cel de Mg, cu atingerea valorilor aspirinei (după administrarea ei la 24 ore) chiar în primele 30 minute. Agregarea plachetară este diminuată moderat de rutosidul insolubil și în mod pronunțat de cel solubil, la a cărei acțiune se adaugă și prezența ionilor Mg.

CONCLUZII

Cercetarea farmacodinamică a efectelor acidului acetilsalicilic, acidului nicotinic și ale celor două forme de rutosid — insolubil în apă și chelatul cu Mg, solubil în apă — asupra numărului trombocitelor, proprietății de agregare și adezivitate, a evidențiat următoarele :

— toate substanțele scad progresiv numărul trombocitelor, după o doză unică administrată, oral ;

— coeficientul de adezivitate este de asemenea scăzut de substanțele testate, valoarea cea mai mare fiind atinsă de aspirină 32,3% la 24 ore și de rutosid-Mg 33,87% la 30 minute ;

— agregarea plachetară este împiedicată de substanțele testate — puternic de către acidul nicotinic 23% la 60 minute, moderat de către rutosidul solubil 14% la 90 minute și 7% de către aspirină la 24 ore, după o doză unică.

BIBLIOGRAFIE

1. BACQ Z. M. — Fundamentals of Biochemical pharmacology, Pergamon Press, New York, 1971, p. 565—69.
2. CONSTANTINIDES P. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 188, 6, 35.
3. DOBRESCU D., MURGU LUCIA, OSIAC E., PAVELESCU O. — Cercetări experimentale privind biodisponibilitatea drajeurilor de fenilbutazonă și a comprimatelor de acid acetilsalicilic, *Practica farmeceutică*, 1978, 39.
4. GAETANO G., VERMYLEN J., VERSTRAETE — Asimple indirect method to evaluate platelet aggregation, *Thrombos. Diathos. haemorrh. (Stutt.)*, 1973, 29, 661.
5. GAVRILESCU S., CRISTEODORESCU R., STREIAN C., DRĂGULESCU I. — Medicația aparatului cardiovascular, Ed. medicală, București, 1974.
6. GRESHAM G. A. — L'athérosclérose. Ses causes et sa reversibilité potentielle, *Triangle*, 1976, 15, 39—43.
7. MURGU LUCIA, DOBRESCU D., ANDRONESCU S., IACOBAȘ S. — Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutosidului din unele preparate farmaceutice, *Farmacia*, 1978, 3, 149.
8. POPA C., ENACHE F., NICOARĂ S. — Metodă automată pentru numărarea trombocitelor, *Docum. Haemat.*, 1966, 1, 175.
9. ROSS S., GLOMSET J. — *Science*, 1973, 180, 1 332.
10. SCHOLZ și colab. — Măsurarea agregării trombocitelor, *Arzneimittel.-Forsch.*, 1975, 25, 1.

Articol intrat în redacție la 13.X.1979.

Indicele de clasificare : 615.7—06:616.155.2

SUMMARY

Lucia Murgu, Maria Radu — THE ACTION OF SOME SUBSTANCES ON BLOOD PLATELETS — EXPERIMENTAL PHARMACODYNAMIC STUDY

A study was carried out concerning the effect of some vasoactive substances, namely nicotinic acid, water-soluble and insoluble rutoside, and comparatively of aspirin on blood platelets, determining their number, adhesiveness and aggregation in experiments on rabbits.

Alle the tested substances lowered the number of platelets progressively after a single dose (0.2 g/kg b.w. for and 0.4 g/kg b.w. for nicotinic acid), diminished the adhesion coefficient, especially rutoside-Mg (33.87%) at 30 minutes followed by aspirin (32.3%) at 24 hours. Platelet aggregation was strongly prevented by nicotinic acid (23%) at 60 minutes, moderately by soluble rutoside (14%) at 90 minutes and by aspirin (7%) at 24 hours.

РЕЗЮМЕ

Лучия Мургу, Мария Раду — ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ НА КРОВЯНЫЕ ПЛАСТИНКИ; ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ФАРМАКО-ДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

Изучается действие ряда сосудоактивных веществ, а именно: нмкотиновой кислоты, водорастворимого рутозида и неводорастворимого рутозида-Мг, по сравнению с аспирином, на кровяные пластинки в отношении из числа, их способности склеивания и скопления (в опытах на белых кроликах).

Все испробованные вещества постепенно уменьшают число тромбоцитов после назначения единой дозы (0,2 г/кг веса тела и 0,4 г/кг веса тела для никотиновой кислоты) понижают показатель коэффициента адгезивности, наиболее выраженно — рутозид-Мг (33,87%) спустя 30 минут, за которым следует аспирин (32,3%) спустя 24 часа. Скоплению тромбоцитов сильно препятствует никотиновая кислота (23%), спустя 60 минут и только умеренно — растворимый рутозид (14%), спустя 90 минут и аспирин (7%), спустя 24 часа.

Disponibilitatea alopurinolului din comprimate

Elena Curea, S. Leucuța, Stellina Tămaș

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *Solubilitatea redusă în apă a alopurinolului ridică problema cedării sale din formele farmaceutice de administrare. S-a studiat, în acest scop, influența unor factori de formulare și tehnologici (mărimea particulelor și a granulelor, natura și cantitatea liantului, ale lubrifiantului), precum și a unor variabile fiziologice simulate* in vitro *(pH-ul tractului gastrointestinal) asupra dezagregării unor comprimate experimentale cu alopurinol, ca și viteza sa de dizolvare, deci disponibilitatea sa* in vitro. *S-au stabilit concluzii privind posibiltatea de optimizare a eliberării alopurinolului din comprimate.*

Allopurinolum

Alopurinolul 1-H-pirazolo-(3,4-d)-pirimidin-4-01 (Zyluric, Milurit), se utilizează în terapeutică, sub formă de comprimate, ca agent uricozuric în tratamentul hiperuricemiei care apare sub acțiunea razelor X și a chimioterapicelor utilizate în terapia bolilor neoplazice, sau ca adjuvant în tratamentul cu mercaptopurină.

Solubilitatea redusă în apă a acestei substanțe, $5{,}7 \cdot 10^{-3}$ M (1—4), ridică problema cedării sale din formele de administrare. Optimizarea eliberării unei substanțe medicamentoase cu solubilitate redusă, dintr-o formă farmaceutică, se poate realiza în general prin alegerea judicioasă a naturii și cantității excipienților, precum și a variabilelor procesului tehnologic, cercetările din acest domeniu făcînd parte integrantă din studiul biodisponibilității (5—11).

Prin intermediul unor metode fizico-chimice (spectrale, cromatografice, termice etc.), au fost puse în evidență posibilele interacțiuni între principiile active și excipienți care sînt responsabile de potențarea sau de diminuarea efectului terapeutic, cu un cuvînt neechivalența terapeutică a diferitelor sorturi de forme farmaceutice echivalente chimic, dar formulate diferit (12—18).

În cercetările noastre ne-am propus îmbunătățirea calității comprimatelor de alopurinol cu substanță medicamentoasă sintetizată în laboratorul de microproducție al Institutului oncologic Cluj-Napoca și condiționată în laboratorul galenic al Facultății de farmacie Cluj-Napoca. S-a studiat influența unor factori de formulare și tehnologici (mărimea particulelor și a granulelor, natura și cantitatea liantului și ale lubri-

fiantului) asupra cedării *in vitro* a substanței active, în diferite condiții de pH. Au fost determinate viteza de dezagregare a comprimatelor și viteza de dizolvare a principiului activ din pulbere și comprimate, în vederea optimizării cedării *in vitro* a substanței active din comprimate.

MODUL DE LUCRU

Sistemele disperse și formulările cercetate. S-au studiat două categorii de particule de mărimi diferite și o triturație de alopurinol cu lactoză (1 : 2, în greutate) efectuată la mojar, timp de 15 minute. Pe de altă parte, s-au studiat 7 formule diferite de comprimate, în condiționarea cărora s-au utilizat substanță activă cu particule de microni și 4 microni, lianți diferiți : carboximetilceluloză sodică (CMCNa), polivinilpirolidonă (PVP), gelatină, precum și un amestec lubrifiant de talc cu stearat de magneziu, în proporții diferite de 1:1 și 9:1 (tabelul I).

Tabelul I

Disponibilitatea *in vitro* a alopurinolului din pulbere și comprimate

Sistemul cercetat	Timp de dezagregare (min.)				Timp de dizolvare $t_{50}\%$ (min.)		
	pH 1,1	2,5	7,5	Timp mediu	1,1	pH 2,5	7,5
I Alopurinol 4 microni	—	—	—	—	27	25	20
II Alopurinol 2 microni	—	—	—	—	23	20	16
III Alopurinol + lactoză (1 : 2) trituraţie la mojar, 15 minute	—	—	—	—	15	10	7
Comprimate							
IV Alopurinol (4 microni); liant CMCNa	3	2	5	3	80	20	15
V Alopurinol (4 microni); liant CMCNa ; Talc + stearat de magneziu 1 : 1	10	2	10	7	25	28	20
VI Alopurinol (2 microni); liant CMCNa	3	1,5	4	3	70	15	7
VII Trituraţie alopurinol + lactoză ; liant CMCNa ; granule mici	5	1,5	7	5	15	20	6
VIII Trituraţie alopurinol cu lactoză ; liant CMCNa ; granule mari	4	2	6	4	42	30	23
IX Trituraţie alopurinol cu lactoză ; liant gelatină	5	5	4	5	35	20	16
X Trituraţie alopurinol cu lactoză ; liant PVP	5	3	6	5	12	9	8

Determinarea timpului de dezagregare a comprimatelor s-a realizat cu un dispozitiv Erweka ZT-2 în 1 500 ml soluție tampon, cu pH = 1,1 ; 2,5 ; 7,5 (Farmacopeea română, ed. a IX-a), la temperatura de 37°C și cu o oscilație a coșului de 22 mm.

Determinarea vitezei de dizolvare a alopurinolului din pulbere și din comprimate s-a realizat în condiții experimentale similare determinării dezagregării comprimatelor, utilizînd concentrații de substanță activă care să evite saturarea soluției (0,05 g/1 500 ml soluție tampon).

Dozarea alopurinolului. Cantitatea de substanță activă dizolvată s-a determinat din volume egale de soluție (10 ml), prelevate la anumite intervale de timp, utilizînd o metodă spectrofotometrică în U.V. la 250 nm, cunoscînd valoarea extincției $E_{1\,cm}^{1\%} = 563$ în HCI 0,1 N (1), la un aparat VSU 2P Zeiss-Jena. Din curbele de dizolvare (9%) în funcție de timp, s-a stabilit viteza de dizolvare exprimată prin timpul (minute) necesar ca 50% din alopurinolul luat în lucru să se dizolve (t_{50}%).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

S-a urmărit variația vitezei de dizolvare în funcție de pH, utilizînd în acest scop alopurinolul cu particule de 2 microni și 4 microni, precum și o trituratie de alopurinol cu lactoză *(fig. 1)*. Se poate observa

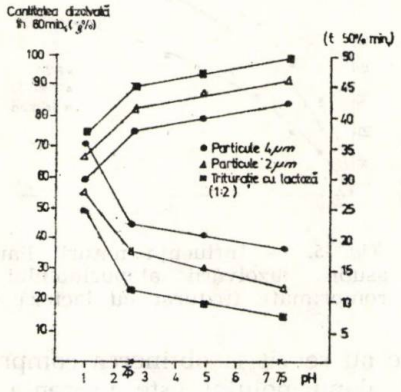


Fig. 1. — Influența mărimii particulelor și a pH-ului asupra dizolvării alopurinolului.

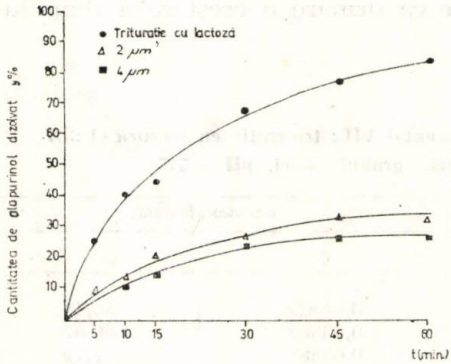


Fig. 2. — Influența gradului de dispersie asupra dizolvării alopurinolului din comprimate.

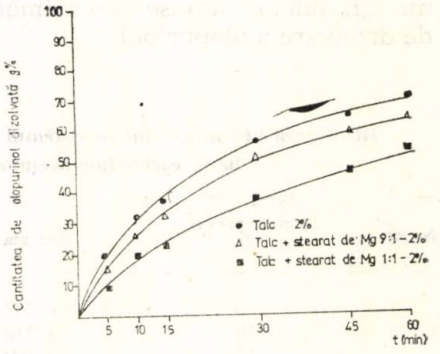


Fig. 3. — Influența concentrației stearatului de Mg asupra timpului de dizolvare a alopurinolului din comprimate la pH = 7,5.

creșterea vitezei de dizolvare, odată cu creșterea gradului de dispersie a particulelor, obținîndu-se la toate valorile de pH o viteză de dizolvare mai mare în cazul trituratiei cu lactoză.

Determinarea vitezei de dizolvare a alopurinolului din comprimate preparate cu sistemele disperse cercetate a condus la rezultate asemănătoare *(fig. 2)*. Viteza de dizolvare a alopurinolului este mai mare în cazul

comprimatelor care conţin substanţa activă cu un grad de dispersie mai avansat (particule de 2 microni, sau trituraţia cu lactoză, comparativ cu cele avînd particule de 4 microni).

Influenţa excipientului lubrifiant, stearatul de magneziu, asupra vitezei de dizolvare a alopurinolului din comprimate este redată în *figura 3*. Creşterea cantităţii sale prelungeşte timpul de dezagregare a comprimatelor şi micşorează viteza de dizolvare a alopurinolului, ca urmare a creşterii caracterului hidrofob imprimat de agentul lubrifiant.

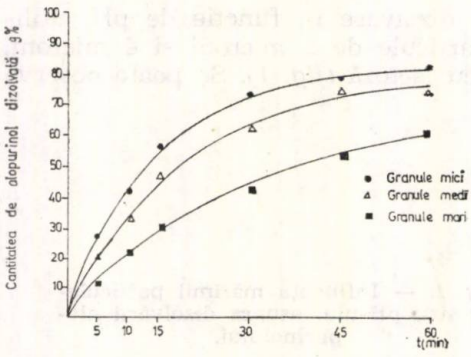


Fig. 4. — Influenţa mărimii granulelor asupra dizolvării alopurinolului din comprimate (pH = 1,1).

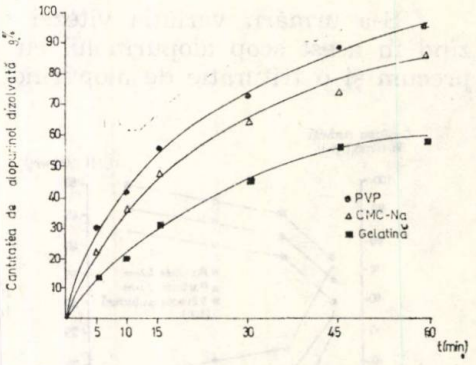


Fig. 5. — Influenţa naturii liantului asupra dizolvării alopurinolului din comprimate (triturat cu lactoză 1 : 2).

Influenţa mărimii granulelor care au servit la obţinerea comprimatelor experimentale asupra dizolvării alopurinolului este prezentată în *tabelul II, tabelul III* şi *figura 4*. Se poate constata cum creşterea mărimii granulelor supuse comprimării are ca urmare o creştere a timpului de dizolvare a alopurinolului.

Tabelul II

Dizolvarea alopurinolului în sistemul experimental VII : trituraţie cu lactoză (1 :2). liant carboximetilceluloză sodică, granule mici, pH = 7,5

Nr. crt.	Timp de prelevare (min.)	$E_{250\,nm}$	*Cantitatea dizolvată*	
			g	%
1	5	0,684	0,01822	36,44
2	10	1,240	0,03303	66,07
3	15	1,460	0,03889	77,79
4	30	1,680	0,04476	89,52
5	45	1,860	0,04955	99,11
6	60	2,000	0,05328	100,56

În ceea ce priveşte natura excipienţilor lianţi asupra dizolvării substanţei active din comprimate *(fig. 5)*, se constată că polivinilpirolidona şi carboximetilceluloza, în cantităţile folosite, favorizează dizolvarea, spre deosebire de gelatină.

Modificările constatate în viteza de dizolvare a alopurinolului din formulările experimentale sînt determinate de factorii de formulare şi tehnologici utilizaţi. Operaţiile de pulverizare, amestecare, umectare, gra-

Tabelul III

Dizolvarea alopurinolului din sistemul experimental VIII : trituraţie cu lactoză %1 : 2), liant carboximetilceluloză sodică, granule mari, pH = 7.5

Nr. crt.	Timp de prelevare (min.)	E_{250} nm	*Cantitatea dizolvată*	
			g	%
1	5	0,485	0,01292	25,84
2	10	0,688	0,01833	36,66
3	15	0,810	0,02158	43,16
4	30	0,989	0,02634	52,69
5	45	1,085	0,02890	57,81
6	60	1,090	0,02904	58,08

nulare, comprimare, pot cauza degradări, transformări polimorfe sau interacţiuni între principiul activ şi excipienţi, avînd drept consecinţă o modificare a vitezei de dizolvare, cu implicaţii în cedarea şi absorbţia substanţei medicamentoase. Creşterea vitezei de dizolvare în cazul variantelor VII şi X (vezi *tabelul I)* s-ar putea datora efectelor termice sau mecanice din timpul granulării sau comprimării, ceea ce ne-a determinat să presupunem existenţa unor interacţiuni între excipienţii utilizaţi şi substanţa activă, cu formarea unor complecşi moleculari cu proprietăţi fizice diferite, care pot modifica cinetica dizolvării. Studiul acestora este în curs, prin metode termice, cromatografice şi spectrale, constituind obiectul unei comunicări ulterioare.

În concluzie, viteza de dizolvare a alopurinolului creşte odată cu creşterea gradului de dispersie a particulelor şi scade prin creşterea mărimii granulelor supuse comprimării şi prin creşterea concentraţiei lubrifiantului — stearat de magneziu. Dintre lianţii utilizaţi se constată că polivinilpirolidona şi carboximetilceluloza sodică, în concentraţiile utilizate, favorizează dizolvarea. Timpul de dizolvare $t_{50}\%$ scade în toate cazurile studiate în medii de pH = 7,5, comparativ cu valorile de pH acid utilizate.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARKE E. G. C. — Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, Londra, Sei Fyn, U.S.A., 1977.
2. FLORENCE A. T. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, 27 suppl., 55P.
3. SALIM E. F., MURPHY J. E. — *J. pharm. Sci.*, 1968, 57, 4, 649—650.
4. GRESSEL P. D., GALLELI J. F. — *J. pharm. Sci.*, 1968, 57, 2, 335—338.
5. NELSON E. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1957, 46, 607.
6. GIBALDI M., WEINTRAUB N. — *J. pharm. Sci.*, 1968, 57, 832.
7. SHAH S. A., PARROT E. L. — *J. pharm. Sci.*, 1976, 65, 1 784.
8. IRANLOYE T. A., PARROT E. L. — *J. pharm. Sci.*, 1978, 67, 535.
9. PALMIERI A. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1977, 12, 88—89.
10. VENTOURAS K., BOUCHERAT J., BURI P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1977, 52, 119.
11. BASTAMI S. M., GROVES M. J. — *Int. J. Pharm.*, 1978, 1, 151—164.
12. EL-KHAWAS F., DAABIS N. — *Pharmazie*, 1969, 24. 684.
13. AGREN A., ELOFSSON R. — *Acta pharm. sued.*, 1967, 4, 281.
14. NIXON J. R., CHAWLA B. P. S. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965, 17, 558.
15. KAHELA P., FORSEN K. — *Int. pharm. Abstr.*, 1973, 10, 373, 10, 2 239.
16. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL R. şi colab. — *Farmacia* (Buc.), 1970, 27, 143.
17. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL R. şi colab. — *Farmacia* (Buc.), 1970, 18, 705.
18. MARCOTEGUI F., SANCHES M. J. M. — *Rev. Cienc.-Ind. Farm.*, 1976, 8, 1.

Articol intrat în redacţie la 9.VII.1979

Indicele de clasificare : 615.771.7 Alopurinol

SUMMARY

Elena Curea, S. Leucuţia, Stellina Tămaş — THE AVAILABILITY OF ALLOPURINOL IN TABLETS

The reduced solubility in water of allopurinol raises problems concerning its release from the pharmaceutical forms of administration. In this connection a study was carried out on the influence of certain formulas and technologic factors (size of particles and granules, nature and amount of ligand, of lubricant), as well of physiological variables simulated *in vitro* (pH of the gastrointestinal tract), on the disintegration of experimental tablets with allopurinol, and rate of dissolving, therefore its availability *in vitro*. Conclusions are drawn concerning optimization of the release of allopurinol from tablets.

РЕЗЮМЕ

Елена Куря, С. Лейкуция, Стелина Тэмаш — СВОБОДНОЕ СОСТОЯНИЕ АЛОПУРИНОДА В ТАБЛЕТКАХ

Сниженная растворимость алопуринола в воде выдвигает вопрос получения его из назначаемых фармацевтических форм. В этих целях авторы исследовали влияние некоторых факторов образования, а также и технологических факторов — величина частиц и зерен, природа и количество лианта, и смазачного компонента, — вместе с влиянием некоторых физиологических изменчивых препаратов *ин витро* — pH желудочно-кишечного тракта — на расщепление некоторых экспериментальных таблеток, содержащих алопуринол и на скорость разведения, следовательно, и на освобождение *ин витро*. В статье авторы формулируют выводы относительно возможностей оптимизации освобождения хлорпуринода из таблеток.

CIBA–GEIGY în colaborare cu:

INTREPRINDEREA DE MEDICAMENTE BUCUREŞTI

*MEXAFORM

INTREPRINDEREA DE ANTIBIOTICE IAŞI

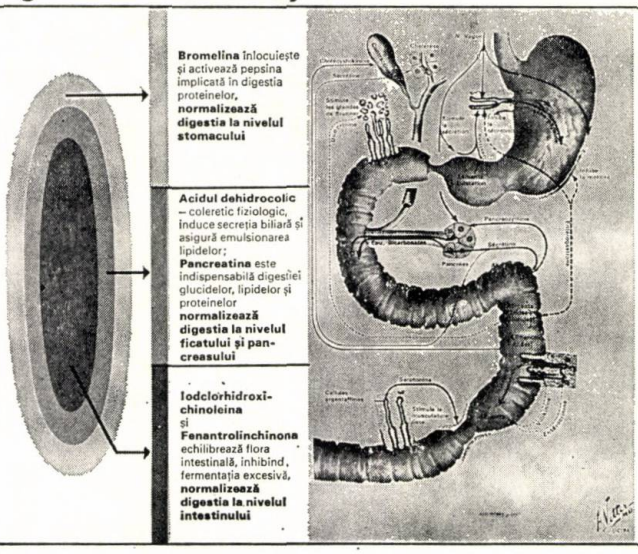
*LOCACORTEN

LOCACORTEN-VIOFORM

*LOCACORTEN-TAR

®Mexase o performanţă galenică

Toată digestia într-un drajeu



Pentru informaţii suplimentare: CIBA-GEIGY Reprezentanţa Tehnică
Strada Lt. Lemnea 4
R-71106 Bucureşti
Tel.14.71.06/14.65.85

PUBLICOM

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы, экспериментальные исследования

Г. Мораит, Г. Зуки, Сильвия Крянгэ — *Новый органический реактив, моноэтиловый эфир изобутиламина-О-гидроксибензил-фосфоновой кислоты (изо-Б.А Г Б.Ф.) используемый для анализа сульфамидов* 65

В. Галя, Александрина Сынкрэян — *Вредность аминофеназона в сочетании с нитритом* 73

Перта Бан, Мария Михэилеску, Штефания Муту — *Исследование свойства передачи некоторых активных веществ из мазей, приготовленных на основании полусинтетических глицеридов румынского производства* 79

Сильвия Крянгэ, Г. Зуки, Г. Мораит — *Использование реактивов, содержащих фосфониевые группировки при количественных анализах, новый метод спектрофотометрической дозировки сульфадимидина* 85

Лучия Мургу, Д. Добреску, Н. Оицэ, Делия Арделяну, Мирела Николеску — *Фармакодинамическое исследование водорастворимого Рутозида-МГ*. . . . 93

Т. Йорга, К. Чугуряну, И. Йорга — *Исследование биологической активности ряда новых тиосемикарбозидов и их производных с триазоловым и тиадиазолевым ядром. I. Тестирование токсичности* 103

Лучия Мургу, Мария Раду — *Действие некоторых веществ на кровяные пластинки-экспериментальное фармакодинамическое исследование* 115

Елена Куря, С. Леукуца, Стелина Тэмаш — *Неиспользованный алопуринол в таблетках* 123

Рецензии

1980 DEC 3

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

Gh. Morait, Gh. Zuchi, Silvia Creangă — *Un nou reactiv organic, esterul monoetilic al acidului izo-butilamino-O-hidroxibenzilfosfonic (izo-B.A.H.B.F.) utilizat în analiza sulfamidelor* 65

V. Galea, Alexandrina Sâncrăian — *Nocivitatea aminofenazonei în asociere cu nitrit* 73

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ştefania Mutu — *Studiu asupra capacităţii de cedare a unor substanţe active din unguente pe bază de gliceride de semisinteză indigenă* 79

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — *Utilizarea reactivilor cu grupări fosfonice în analiza cantitativă, o nouă metodă de dozare spectrofotometrică a sulfamidinei* 85

Lucia Murgu, D. Dobrescu, N. Oiţă, Delia Ardedean, Mirela Nicolescu — *Cercetarea farmacodinamică a rutosidului-Mg, solubil în apă* 93

T. Iorga, C. Ciugureanu, I. Iorga — *Studiul activităţii biologice a unor noi tiosemicarbazide şi a derivaţilor acestora cu nucleu triazolic şi tiadiazolic. I. Testarea toxicităţii* 103

Lucia Murgu, Maria Radu — *Acţiunea unor substanţe asupra plachetelor sanguine — studiu farmacodinamic experimental* 115

Elena Curea, S. Leucuţa, Stellina Tămaş — *Disponibilitatea alopurinolului din comprimate* 123

Recenzie

„Taxele poştale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/6611/1979"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 2205

41 500

Lei 6

66 E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R
REFERAT

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil de redacție : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1980

CONTENTS

Page

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *The Synthesis of 2,3-di-(p-acetylamino-benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols. Note I.* 129

Şt. Tămăşdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Maria Repta — *The Influence of Some* Symphytum officinale *Extracts on the Gastric Content and Gastric Mucosa in Rats with Ligated Pylorus (Shay Method)* . . . 133

C. Drăgulescu, Iulia Hevlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu. N. Csaki — *Coordinate Compounds with a Potential Antitumoral Activity. IV. Zinc Complexes with Amino Acids* 139

S. Leucuţa, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — *The Pharmacodynamics and Biodisposability of Diazepam in Different Tablets after Single Dose Administration to Man* 143

S. Leucuţa, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — *The Pharmacodynamics and Biodisposability of Diazepam in Tablets with Different Formulas after the Administration of Repeated Doses to Man* . . 151

Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Investigation on the Tenyliden Hydrazide Series. I. Synthesis and Study of the Pharmacodynamic Action of Some p-(phenyl-sulfonyl)-benzoic Acid Tenylidenhydrazides* . . . 159

B. Olah, M. Tămaş, A. Radu — *Study of Flavonoids in Some* Fumaria *Species* 169

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, St. Moisescu, Maria Orlea — *The Kinetics of Nitrazepam Hydrolysis in Artificial Gastric Juice* 173

Elena Grigorescu, V. Zotta — *Asymmetral Thiocarbanylides* 177

Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacşu — *Study of the Alcoxybenzoic Acid Series IV. 3,4,5-Trimethoxybenzoil Thioureids* 181

L. Nagy, G. Rácz — *Differential Thermochromatography of* Cerasus avium *and* Cerasus vulgaris *Peduncules* 185

Doina Calotescu — *Determination of Nicotinic Acid in Non-aqueous Medium with Resazurin Indicator* 189

Reviews

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS OSZTÁLY 1983

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVIII IULIE 3 SEPTEMBRIE 1980

Sinteza 2,3-Di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor. Nota I

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie București

REZUMAT *În scopul confirmării tautomeriei aminoiminice la 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol stabilită în lucrări anterioare, s-au sintetizat opt compuși noi din clasa 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol, ca urmare a tautomerizării în formă iminică a produsului amintit mai sus.*

Structura compușilor a fost confirmată și prin analiză spectrală în I.R.

Sulfamide

În lucrări anterioare (1) am sintetizat o serie de sulfamide 1,3,4-tiadiazolice, în care am dovedit existența tautomeriei aminoiminice a 2-amino-5-mercapto-1,3,4-diadiazolului în funcție de condițiile specifice de lucru.

În sprijinul afirmației noastre am obținut o nouă clasă de substanțe cu structură de disulfamide, cunoscînd faptul că existența a două grupări sulfamidice pe o moleculă prezintă uneori avantaje deosebite din punct de vedere terapeutic. Compușii se formează ca rezultat al tautomerizării în formă iminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului, în concordanță cu datele din literatură pentru substanțele conținînd diferiți substituenți în poziția 5 pe heterociclu (2, 3, 4).

Am obținut acești produși pe două căi :

a) lucrînd în mediu de acetonă-apă, în prezență de carbonat acid de sodiu, în proporție de 1 mol amină cu 2 mol C.A.S., prin încălzire la 25—30° ;

b) prin condensarea în piridină la reflux a 1 mol amină cu 2 mol C.A.S.

Compușii rezultați prin cele două metode sînt identici.

Am sintetizat astfel un număr de opt compuși din seria 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, pe care nu i-am găsit citați în literatura pe care am consultat-o și care sînt prezentați în tabelul I.

Tabelul I

$$\begin{array}{l} CH_3CO\cdot NH-C_6H_4-SO_2-N-N \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \quad\; \| \\ CH_3CO\cdot NH-C_6H_4-SO_2-N=C \quad C-S-R \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \diagdown \quad \diagup \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad S \end{array}$$

Nr. crt.	R	Formula brută, greutatea moleculară	Rt (%)	P.t.	N %		S %	
					calculat	găsit	calculat	găsit
1	$-H$	$C_{18}H_{17}O_6N_5S_4$ 527	62	435–237° (etanol)	13,28	13,47	24,28	24,42
2	$-CH_3$	$C_{19}H_{19}O_6N_5S_4$ 511	70	217° (etanol-apă)	12,93	13,12	23,65	23,80
3	$-C_2H_5$	$C_{20}H_{21}O_6N_5S_4$ 555	72	227° (etanol-apă)	12,61	12,52	23,06	23,25
4	$-n.C_3H_7$	$C_{21}H_{23}O_6N_5S_4$ 569	59	198° (etanol)	12,30	12,48	22,49	22,70
5	$-i\cdot C_3H_7$	$C_{21}H_{23}O_6N_5S_4$ 569	68	189° (etanol-apă)	12,30	12,12	22,49	22,30
6	$-n\cdot C_4H_9$	$C_{22}H_{25}O_6N_5S_4$ 583	67	172° (etanol)	12,00	12,18	21,95	22,10
7	$-i\cdot C_4H_9$	$C_{22}H_{25}O_6N_5S_4$ 583	54	191° (etanol)	12,00	11,85	21,95	22,15
8	$-t\cdot C_4H_9$	$C_{22}H_{25}O_6N_5S_4$ 583	52	227° (dioxan)	12,00	12,19	21,95	22,20

Noii produşi au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C, H, N.S. ale căror rezultate se încadrează în limita erorilor experimentale admise.

Confirmarea structurii a fost efectuată prin analiză spectrală în I.R., în domeniul cuprins între 400 şi 3 600 cm^{-1}, cu ajutorul unui spectrofotometru U.R. 10 K. Zeiss, folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu.

Astfel, spectrele obţinute au pus în evidenţă prezenţa în structura acestor compuşi a diferitelor grupări caracteristice active în I.R.

În spectrele compuşilor tiadiazolici substituiţi, preparaţi de noi, se găsesc trei benzi de intensitate medie şi slabă, cuprinse între 1 500 şi 1 520 cm^{-1}, între 1 390 şi 1 410 cm^{-1} şi între 1 230 şi 1 250 cm^{-1}, care pot fi atribuite celor trei moduri de vibraţie a nucleului, întrucît valorile maxime se deosebesc numai prin mici diferenţe — datorită substituţiei — de valorile benzilor de absorbţie ale nucleului ca atare (5). Mai mult, în spectrogramele noastre, banda intensă de la 550 cm^{-1} dovedeşte, de asemenea, structura tiadiazolică a compuşilor noştri, deoarece ea a fost atribuită ca o vibraţie caracteristică de deformare a nucleului 1,3,4-tiadiazolic (6).

Benzile intense cuprinse între 1 300 şi 1 400 cm^{-1}, care apar în spectrele noastre cu aceeaşi alură, prezentînd scindări la 1 330 cm^{-1} şi marcînd absorbţia prin coturi pe ramurile benzii în jurul valorii de

1 370 cm^{-1}, se datoresc absorbției funcției sulfonamido-, după cum este bine cunoscut în literatură (7).

Benzile destul de intense din regiunea 1 100—1 200 cm^{-1}, dintre care alegem pe cea mai caracteristică, de la 1 160 cm^{-1}, comună în toate spectrogramele compușilor noștri sînt, de asemenea, după cum indică literatura, legate de vibrația grupării R-SO_2-N (7, 8). Semnalăm, de asemenea, benzile de intensitate slabă de la 1 020 cm^{-1}, reprezentînd vibrația asimetrică a grupării SO_2 (7, 8).

Benzile de intensitate medie 810—820 cm^{-1} și de intensitate puternică, de la 570—580 cm^{-1}, care apar în spectrele noastre, le atribuim grupării -C-S-exociclice, în concordanță cu datele din literatură privind această grupare (7).

În funcție de mărimea radicalului alchilic sau arilalchilic de la gruparea tioeterică, pentru care am atribuit benzile de la 1 320—1 325 cm^{-1}, frecvențele de valență a lui C-H apar în spectrele compușilor noștri în regiunea 2 980—3 150 cm^{-1}, conform atribuției acestei grupări în literatură (7, 8).

Frecvențele caracteristice grupării fenil substituite se găsesc la 670 cm^{-1} sub formă de benzi intense și, de asemenea, la 700—780 cm^{-1}.

Benzile cuprinse între 1 500 și 1 660 cm^{-1} sînt legate de existența în structura moleculară a grupării C=N, atît ciclic, cît și exociclic. În general, însă, gruparea C=N exociclic apare în jurul valorii de 1 600 cm^{-1}, deci, în cazul nostru, benzile din întreaga regiune menționată caracterizează disulfamidele obținute, constatare care este în favoarea formei iminice sub care reacționează, în condițiile indicate, 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolul.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost efectuată după metode indicate în lucrările noastre anterioare (1), iar a C.A.S. pe baza datelor din literatură.

2,3-Di-(p-acetilamino-benzensulfonamido)-5-mercapto-1,3,4 -tiadiazol

Într-un amestec de 72 ml acetonă și 16 ml apă, răcit la 0°, se introduc 13,30 g (0,1 mol) 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol, 46,70 g (0,2 moli) p-acetilaminobenzensulfoclorură și se agită o jumătate de oră.

Se adaugă sub agitare, în mici porțiuni, 37 g carbonat acid de sodiu și se continuă agitarea încă o jumătate de oră la aceeași temperatură.

Se încălzește treptat pe baie de apă (are loc o degajare puternică de bioxid de carbon) pînă la 25—27°, cînd soluția își schimbă culoarea trecînd spre brun, după care precipită sulfamida.

Se menține o jumătate de oră la această temperatură și apoi se încălzește încă 2 ore la 30°.

Se lasă 24 de ore la temperatura obișnuită, se filtrează și precipitatul se spală bine cu apă.

Am obținut 32,65 g (Rt = 62%) produs 1 cu p.t. = 235—237° (etanol) pulbere amorfă, slab gălbuie, insolubilă în apă. Formula brută : $C_{18}H_{17}O_6N_5S_4$; greutatea moleculară = 527 ; N% calculat = 13,28, găsit = 13,47 ; S% calculat = 24,28, găsit = 24,42.

CONCLUZII

În scopul preparării unor sulfamide tiadiazolice care să confirme tautomeria aminoiminică la acest heterociclu, am pus la punct o metodă

de sinteză care ne-a permis obţinerea a 6 compuşi necitaţi în literatură, din clasa 2,3-di(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3, 4-tiadiazol.

Produşii se formează ca rezultat al tautomerizării în formă iminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului, în concordanţă cu datele din literatură, în funcţie de anumite condiţii de mediu, temperatură etc., stabilite în lucrare.

Confirmarea structurii a fost făcută prin analiza spectrală în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 9, 525—533 ; 1972, 8, 485—492 ; 1974, 8, 461—492.
2. *** — Brevet francez 51459/12.VIII.1942, adaos la brevetul m 866175 (Rhône Poulenc).
3 MAYER R., VLAD P. — Brevet francez 866175/27.VI.1941.
4. MASAKY OHTA şi colab. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1951, 71, 1 461, 1953, 73, 701.
5. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, Academie Press, New York, 1963, n. 232—234.
6. SBRANA G., GIANAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, 22, 517.
7. NAKANISHI KOJI — Infrared absorption spectroscopy-practical, Tokio, 1964, p. 216.
8. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, 5, 669.

Articol intrat în redacţie la 3.III.1979

Indicele de clasificare : 615.778.25

SUMMARY

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — THE SYNTHETIS OF 2,3-DI-(P-ACETYLAMINOBENZENSULFONAMIDO)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIDIAZOLES. NOTE I.

In order to confirm the aminoiminic tautomerism of 2-amino-5-mercapto-1,3,4--thiadiazol established in previous works, eight new compounds were synthesized of the 2,3-di-(p-acetylaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol class following tautomerization in iminic form of the product mentioned.

The structure of the compounds was also confirmed by spectral analysis in infrared light.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — СИНТЕЗ 2,3-ДИ-(П-АЦЕТИЛАМИНОБЕНЗЕНСУЛЬФОНАМИДОВ-5-Р-МЕРКАПТОЛ-1,3,4-ТРИАДИАЗОЛОВ СООБЩЕНИЕ I.

В целях подтверждения аминоиминовой таутомерии в отношении 2-амино-5 меркапто-1,3,4-тиадиазола, установленной в предыдущих работах, авторы синтезировали 8 новых производных класса 2,3-ди-(р-ацетиламино-бензенсульфонамидов-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолов в результате таутомеризации этого препарата в иминовой форме.

Структура производных была подтверждена также при помощи спектрального анализа в инфркрасном свете.

Influența unor extracte din Symphytum officinale asupra conținutului gastric și asupra mucoasei gastrice la șobolani cu pilorul legat (metoda Shay)

Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Maria Repta

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-a cercetat efectul antiulceros al unor extracte din rădăcini, frunze și flori de* Symphytum officinale, *alături de alantoină și acetazolamidă.*

Utilizînd metoda Shay, care permite aprecierea acțiunii asupra secreției gastrice și efectul protector față de acțiunea ulcerigenă a conținutului gastric s-a stabilit că cele mai active sînt : extractele din rădăcină, care au toate componentele hidrosolubile și extractul din frunze.

Plante
Gaster
Șobolan

În scopul valorificării judicioase a plantei *Symphytum officinale*, unul dintre autori a efectuat studii farmacognostice (7) și a obținut o serie de extracte apoase, alcoolice și hidroalcoolice.

În lucrarea de față ne-am propus testarea acțiunii antiulceroase a acestor substanțe, atît prin urmărirea influenței asupra secreției gastrice, cît și asupra efectului ulcerigenic al sucului gastric la nivelul mucoasei stomacului.

S-a ales pentru studiu metoda descrisă de Shay (2, 9) care permite colectarea sucului gastric și totodată examinarea mucoasei la diferite perioade de timp după aplicarea unei ligaturi în regiunea pilorică.

După Schiantarelli și colab. (9), această tehnică prezintă unele avantaje, iar vîrsta și, mai puțin, sexul influențează rezultatele obținute. Aceiași autori subliniază că o perioadă de post de 24 de ore este optimă pentru această testare.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat soluții aproape 5% din extracte preparate din frunze, flori, rădăcini de *Symphytum officinale* (tabelul I), alături de suspensii 5% cu alantoină (BDL—Lab Reagent England) și acetazolamidă (Ederen — UMB).

S-au folosit 11 loturi de cîte 15 șobolani albi masculi, cărora, după narcotizare ușoară cu eter etilic, li s-a deschis cavitatea abdominală, s-a reperat stomacul și s-a aplicat o ligatură la nivelul pilorului, făcîndu-se apoi sutura peretelui muscular și a tegumentului (10).

Tabelul I

Preparatele din *Symphytum officinale* cercetate

Denumirea convenţională a extractului	Organul vegetal	Extracţie cu	Temperatura de extracţie (°C)	Conţinutul:	
				Proteine brute (%)	alantoină (g %)
Nr. 1	Rădăcină (1977)	apă	70—80	3,93	8,70
2	,,	alcool	70—80	—	10,61
3	,,	apă	60	4,81	—
4	Frunze	apă	60	14,87	—
5	Flori	apă	60	3,06	—
6	Rădăcină	apă	70—80 (digestie)	—	10
8	Rădăcină	apă — EtOH (1 : 1)	70—80	—	11,83
9	Rădăcină (1978)	apă	70—80	—	9,02

Animalele au primit numai apă cu 24—26 ore înaintea experienţei. Tratamentul s-a făcut cu o oră înainte de operaţie şi imediat după aceasta cu preparatele de testat şi substanţele etalon în doză de 100 mg/kilocorp, per os.

Sacrificările s-au efectuat la 7, 14 şi 18 ore după ligaturarea pilorului a cîte 5 şobolani din fiecare lot. S-a excizat stomacul şi s-a trecut într-un cristalizor pentru colectarea conţinutului după deschiderea pe linia marii curburi.

S-a spălat cu apă mucoasa şi s-a întins stomacul pe o placă de contenţie, examinîndu-se cu lupta şi notîndu-se numărul de ulcere după dimensiuni. S-a calculat numărul total de ulcere/lot şi numărul mediu de ulcere/şobolan.

S-a măsurat volumul conţinutului gastric şi, după filtrare, s-a determinat aciditatea liberă şi totală cu o soluţie de NaOH 0,1 N, titrarea făcîndu-se în prezenţa indicatorului Töppfer-Linossier (11).

La fiecare lot s-a calculat volumul mediu al conţinutului gastric/animal şi aciditatea gastrică medie, liberă şi totală (mEq/l).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. La şobolanii martori, sacrificaţi după 7 ore de la operaţie, se produc în medie 6,2 ulcere/animal, volumul mediu al conţinutului gastric este de 4,6 ml/şobolan, iar aciditatea totală egală cu 39 mEq/l.

Din tabelul II se relevă efectul de scădere a numărului de ulcere, cel mai intens fiind cel al extractelor din rădăcina de *Symphytum* şi frunze (preparatele : 2, 6, 8, 9, 4) ; la unele dintre ele se produc şi scăderi marcate ale acidităţii totale, cuprinse între 41,69 şi 67,00%, cel mai activ fiind extractul din pulbere de rădăcină supus digestiei cu apă la 60° (scădere cu 67,00%), care depăşeşte efectul acetazolamidei, substanţa etalon (64,51%).

Alantoina scade numărul de ulcere/şobolan faţă de martor, dar nu este activă asupra secreţiei gastrice.

Acetazolamida este activă atît asupra numărului de ulcere/şobolan, cît şi asupra conţinutului gastric, scăzînd volumul lui şi diminuîndu-i aciditatea totală, ca şi pe cea liberă.

Tabelul II

Acţiunea extractelor din *Symphytum officinale*, a alantoinei şi a acetazolamidei asupra ulcerului gastric experimental la şobolan produs prin legarea pilorului (după 7 ore)

Tratament cu	Doze (mg/kg) oral	Ulcere (nr./şobolan)	Scădere (%)	Conţinut gastric ml/şobolan	Scădere %	Aciditate gastrică (mEq/l)		
						Liberă	Totală	Scădere (%)
—	—	6,2	—	4,60	—	20,42	39,08	—
1	100	5,2	16,13	3,62	21,30	2,88	27,40	29,74
2	100	3,2	48,38	4,90		21,48	40,27	
3	100	3,8	38,70	1,96	57,39	0	12,87	67,00
4	100	3,2	48,38	3,64	20,87	10,17	26,03	39,26
5	100	4,2	32,26	5,10		17,75	45,48	
6	100	2,2	64,50	3,32	27,82	1,27	14,25	63,46
8	100	2,6	58,26	6,38		41,95	64,38	
9	100	3,2	48,38	3,38	26,52	8,06	27,74	41,69
alantoină	100	3,2	48,38	5,94		30,11	60,27	
acetazolamidă	100	3,2	48,38	2,87	37,60	8,65	13,84	64,51

Mecanismul acţiunii antiulceroase al acetazolamidei constă în blocarea anhidrazei carbonice, enzimă cu rol în reacţia dintre CO_2 şi H_2O, cu reducerea ionilor de hidrogen şi scăderea secreţiei de acid clorhidric.

Privitor la felul în care acţionează extractele din *Symphytum*, trebuie să arătăm că ele intervin prin alantoină, aflată în proporţii destul de ridicate (8—11%), cît şi prin mucilagiile de asemenea în cantitate mare, ca şi prin alcaloizii cu efect antispastic marcat (7).

2. La şobolanii netrataţi, sacrificaţi după 14 ore de la operaţie, se produc în medie 7,2 ulcere/animal, volumul mediu al conţinutului gastric este de 9,23 ml/şobolan, iar aciditatea gastrică totală este egală cu 78,08 mEq/l.

Preparatele testate au produs efecte antiulceroase de intensităţi diferite. Cele mai active au fost extractele din rădăcină (preparate nr. 8, 9, 2) şi cele din frunze şi flori, după care scăderea numărului mediu de ulcere/şobolan a fost cuprinsă între 30,55% şi 52,77%. Volumul mediu al conţinutului gastric faţă de martori a fost şi el scăzut cu 27,41—54,50%, aciditatea liberă este absentă la preparatul nr. 9, de altfel cel mai activ. Aciditatea totală la lotul de animale tratat cu acest produs a scăzut cu 69,12% faţă de martori (tabelul III).

Alantoina scade numărul de ulcere cu 30,55%, conţinutul gastric cu 28%, iar aciditatea totală cu 34,04%. Efectele acetazolamidei sînt mai scăzute în ceea ce priveşte volumul conţinutului gastric şi aciditatea totală.

3. După 18 ore de la aplicarea ligaturii la nivelul pilorului şobolanilor martori s-au produs 7,7 ulcere/animal, volumul mediu al conţinutului gastric a fost de 12 ml/şobolan iar aciditatea totală de 93,70 mEq/l.

Extractele apoase din rădăcina de *Symphytum* (preparatele nr. 2, 3, 6) ca şi extractul din frunze au produs un efect protector intens. Scăderea numărului de ulcere faţă de martori a fost de 31,81—40,26%, iar conţinutul gastric de 23,33%—37,50%. Preparatul nr. 9 n-a modificat numărul mediu de ulcere/şobolan, dar a redus conţinutul gastric

Tabelul III

Acțiunea extractelor din *Symphytum officinale*, a alantoinei și acetazolamidei asupra ulcerului gastric experimental produs la șobolan prin legarea pilorului (după 14 ore)

Tratament	Doza (mg/kg) oral	Ulcere (Nr./ șobolan)	Scădere %	Conținut gastric		Aciditate gastrică mEq/l)		
				ml/șobolan	Scădere %	Liberă	Total	Scădere %
—	—	7,20	—	9,23	—	31,86	78,08	—
1	100	5,80	19,44	6,16	33,26	9,79	32,87	57,90
2	100	3,40	52,77	7,66	17,24	27,49	62,74	19,65
3	100	5,40	25,00	7,64	17,23	19,68	50,14	35,78
4	100	5,40	25,00	5,92	35,86	14,76	39,45	49,48
5	100	6,60	8,33	6,70	27,41	29,37	49,04	37,19
6	100	5,60	19,20	9,50	0	40,60	71,78	8,07
8	100	5,00	30,55	8,00	13,33	26,96	61,92	20,72
9	100	4,50	37,50	4,20	54,50	0	24,11	69,12
Alantoină	100	5,00	30,55	7,20	28,00	18,54	51,50	34,04
Acetazolamidă	100	4,80	33,30	7,50	18,74	15,00	58,08	25,61

cu 50%, iar aciditatea gastrică cu 56,72% — cea mai intensă reducere din cadrul testării respective.

Tratamentul cu alantoină a asigurat o protecție mare față de acțiunea ulcerigenă a sucului gastric (scăderea numărului de ulcere cu 48,05%), dar n-a modificat volumul conținutului gastric și a diminuat aciditatea totală numai cu 19,59%. Efect similar a produs și acetazolamida (tabelul IV).

Tabelul IV

Acțiunea extractelor din *Symphytum officinale*, a alantoinei și acetazolamidei asupra ulcerului gastric experimental produs la șobolan prin legarea pilorului (după 18 ore)

Tratament	Doza (mg/kg) oral	Ulcere (nr./șobolan)	Scădere %	Conținut gastric		Aciditate gastrică (mEq/l)		
				(ml/șobolan)	Scădere (%)	Liberă	Total	Scădere (%)
—	—	7,7	—	12,00	—	23,67	93,70	—
1	100	6,25	18,83	8,00	33,33	32,88	71,78	23,39
2	100	5,00	35,06	9,20	23,33	32,01	71,78	23,39
3	100	5,25	31,81	7,70	35,83	32,49	63,28	32,46
4	100	6,25	18,83	7,40	38,33	30,41	60,82	35,09
5	100	6,25	18,83	7,70	35,83	24,05	59,45	36,55
6	100	4,60	40,26	7,50	37,50	41,09	68,49	26,90
8	100	8,00	0	9,60	20,00	38,14	76,16	18,72
9	100	7,70	0	6,00	50,00	18,14	40,55	56,72
Alantoină	100	4,00	48,05	11,70	2,50	29,17	75,34	19,59
Acetazolamidă	100	4,67	39,35	9,02	24,83	20,76	75,62	19,29

Acțiunea mai scăzută a acetazolamidei, ca și a alantoinei s-ar putea datori unei metabolizări a substanței respective într-o proporție mare în decursul celor 18 ore care au trecut de la administrarea ei.

După ce s-a efectuat o grupare a extractelor cercetate în ordinea descrescîndă a intensității efectului antiulceros acestea au fost sistematizate în tabelul V, din a cărui examinare reies următoarele : pe primele trei locuri foarte frecvent ne apare preparatul nr. 9, respectiv extractul apos din rădăcina de *Symphytum officinale* (1978), obținut

prin epuizare la 70—80°C şi evaporat sub presiunea redusă conţinînd 9,02% alantoină ; la fel şi preparatul nr. 6

Restul extractelor au o frecvenţă mai scăzută în acest tabel.

Acţiunea antiulceroasă a preparatelor din planta *Symphytum* se datorează atît alantoinei şi mucilagiilor conţinute, cît şi alcaloizilor cu acţiune antispastică. După unii autori, alantoina ar fi componenta cea

Tabelul V

Ordinea descrescîndă a valorilor obţinute

Locul	Nr. mediu ulcere/şobolan			Vol. mediu de suc gastric/şobolan			Aciditate totală		
	7 ore	14 ore	18 ore	7 ore	14 ore	18 ore	7 ore	14 ore	18 ore
1	6	2	6	3	9	9	3	9	9
2	8	9	2	6	4	4	6	1	5
3	2	8	3	9	1	6	9	4	4
3	9								
3	4								
4	3	3	1	1	5	3	4	5	3
		4	4			5			
5	5	6	5	4	3	1	1	3	6

mai valoroasă, dar din testările noastre a reieşit că, folosită singură, eficacitatea ei este mai scăzută în comparaţie cu extractele vegetale în care este prezentă alături de alte componente.

Rezultatele investigaţiilor noastre sugerează posibilitatea utilizării extractelor din *Symphytum,* sub formă de diferite preparate farmaceutice, ca medicaţie utilă în tratamentul hiperacidităţii gastrice şi a ulcerului gastric.

CONCLUZII

1. Extractele din planta *Symphytum officinale* diminuează numărul de ulcere, scad volumul secreţiei gastrice şi aciditatea totală la şobolani cu pilorul legat.

2. Cele mai active sînt extractele apoase din rădăcină, preparate la temperatura de 70—80°C, conţinînd totalul componentelor hidrosolubile.

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. a 2-a, Ed. diactică şi pedagogică Bucureşti, 1978.
2. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie — lucrări practice, curs litografiat, I.M.F. Bucureşti, 1978.
3. DOUGLAS G. H. — *Arzneim. Forsch.*, 1978, *27*, (II) (8-a), 1 435.
4. KITAGAWA H., KURAHASHI K., FUJIWARA M., KOHEI H. — *Arzneim. Forsch.*, 1978, *28*, (II) (11), 2 122.
5. MANTA I., BENGA G., CUCUIANU L., HODÎRNĂU A. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1976.
6. MIHĂILĂ R. — Lucrare diplomă, I.M.F. Bucureşti, 1978.
7. REPTA M. — Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1967.
8. SAVA R. — Lucrare de diplomă, I.M.F. Bucureşti, 1978.

9. SCHIANTARELLI P., TOSON G., GUELFI M., MURMANN W. — *Arzneim. Forsch.*, 1978, *28*, II, 7, 1 127.
10. SHAY H. *Gastreoenterology* 1954, *26*, 906.
11. TĂMĂŞDAN ST., MIHELE E., ŞEICARU M., BIVOL E. — Îndreptar pentru lucrările practice de chimie medico-sanitară, curs litografiat, I.M.F. Bucureşti, 1978.

Articol intrat în redacţie la 28.XI.1979

Indicele de clasificare : 615.32 Symphytum : 616.33—092.9

SUMMARY

Şt. Tămăşdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Maria Repta — THE INFLUENCE OF SOME *SYMPHYTUM OFFICINALE* EXTRACTS ON THE GASTRIC CONTENT AND GASTRIC MUCOSA IN RATS WITH LIGATED PYLORUS (SHAY METHOD)

A study was carried out on the antiulcerous effect of some *Symphytum officinale* root, leaf and flower extracts, next to allantoin and acetazolamide. By the Shay method, which permits appraisal of the action on gastric secretion and the protective effect against the ulcerogenic action of the gastric content, it was established that the most active were the root extracts which contain all the hydrosoluble components, and the leaf extract.

РЕЗЮМЕ

Шт. Тэмэшдан, Елена Кристя, Дениса Михеле, Мария Репта—ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ВТЯЖЕК «СИМФИТУМ ОФИЦИНАЛИС» НА ЖЕЛУДОЧНОЕ СОДЕРЖИМОЕ И НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА У КРЫС С НАЛОЖЕНИЕМ ЛИГАТУРЫ НА ПРИВРАТНИК ЖЕЛУДКА (МЕТОД ШАЙ).

Авторы исследовали противязвенное действие некоторых выяжек из корней, листьев и цветов растения «Симфитум официналис» вместе с алантоином и ацетазоламидом.

Применяя метод Шая, позволяющий оценить действие на желудочную секрецию и на защиту оказываемую в отношении язвенного действия желудочного содержимого было установлено, что наиболее активными являются: вытяжки из корня, которые все обладают водорастворимыми компонентами, а также вытяжки из листьев.

Compuşi coordinativi cu activitate potenţial antitumorală. IV. Complecşi de zinc cu aminoacizi

C. Drăgulescu, Iulia Havlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki
Centrul de chimie Timişoara şi I.M.F. Timişoara

REZUMAT *S-au sintetizat un număr de 20 de chelaţi de zinc cu aminoacizi naturali, în scopul testării lor cu privire la activitatea antitumorală. Majoritatea substanţelor nu sînt toxice; unele au manifestat o activitate marginală faţă de tumoarea ascitogenă Ehrlich în stare incipientă.*

Zinc
Tumori, chisturi şi polipi

Lucrarea anterioară din acest ciclu tratează activitatea antitumorală rezultată din testări *in vivo* faţă de ascita Ehrlich a complecşilor de cupru cu aminoacizi şi încearcă stabilirea unor relaţii cantitative între structură şi activitatea biologică (1).

În prezenta lucrare ne-am propus cercetarea acţiunii antitumorale a complecşilor de zinc cu aminoacizi naturali (forma L, D sau D, L), zincul fiind un bioelement cu rol deosebit şi în procesul de creştere (2).

Sinteza şi studiul fizico-chimic al complecşilor

Complecşii de zinc cu aminoacizi au fost studiaţi mai ales în soluţie, cu privire la stabilitatea lor (3—6); în măsură mai mică au fost izolaţi şi studiaţi cu privire la structură şi proprietăţi.

Modul de preparare. Complecşii au fost obţinuţi prin procedeul general de amestecare a aminoacidului în cauză (la un anumit pH) cu soluţia sării de zinc, la o anumită temperatură, separarea produsului făcîndu-se prin filtrare, urmată de spălare şi uscare. Astfel, unii dintre compuşi au fost preparaţi pornind de la acetat de zinc [$Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$] şi aminoacid, în condiţii ce depind de solubilitatea complexului ce urmează să se obţină şi anume :

a) în soluţii etanolice, în cazul complecşilor solubili în apă, raportul metal:ligand fiind de 1:2 şi numai în cazul glicinei de 1:3 ;

b) în soluţii etanol-apă, raportul metal:ligand fiind de 1:2 ;

c) în soluţie apoasă în cazul complecşilor insolubili în apă.

Alţi complecşi au fost obţinuţi din acetat de zinc şi sarea de sodiu a aminoacidului în raportul M:L egal cu 1:2 după cum urmează :

d) în soluţie apoasă etanolică ;

e) în soluţie apoasă, la 60°C ;

f) în soluţie apoasă între 1 şi 5°C ;

g) tot în soluție apoasă între 1 și 5°C, raportul M:L fiind în acest caz de 1:1.

Complexul cu cisteină a fost preparat după indicațiile din literatură (7), pornind de la clorură de zinc.

Compușii sintetizați sînt prezentați în tabelul I.

Tabelul I

Combinația complexă	Metoda de preparare	P_{topire} (°C)	Analiza elementară			
			% Zn		% N	
			calculat	găsit	calculat	găsit
$Zn(Gly)_3$	a	232—234	22,75	23,00	14,61	14,20
$Zn(D-\alpha-Ala)_2 \cdot 2H_2O$	a	278 desc.	25,19	25,18	10,79	10,98
$Zn(D,L-Val)_2 \cdot H_2O$	f	281—291 desc.	20,72	21,02	8,87	9,05
$Zn(L-Leu)_2$	b	320 desc.	18,38	18,26	7,87	8,09
$Zn(D, L-ILe)_2$	f	279—281	20,07	19,88	8,60	8,66
$Zn(L-Phe)_2$	c	303—307	16,69	16,60	7,14	7,42
$Zn(L-Asp)_2 \cdot 6H_2O$	a	198	14,94	15,21	6,40	6,27
$Zn(L-Asn)_2$	a	270 desc.	19,96	19,83	17,10	17,45
$Zn(L-Glu)_2 \cdot 2H_2O$	b	208—210	16,69	16,63	7,15	7,35
$Zn(D-Glu)_2$	a	250	18,28	18,24	7,83	7,89
$Zn(L-Gln)_2 \cdot H_2O$	d	217—219	17,49	17,38	15,23	15,42
$Zn(L-Ser)_2 \cdot H_2O$	a	250	22,42	22,40	9,61	9,33
$Zn(L-Tyr)_2 \cdot 4H_2O$	f	271	13,13	12,88	5,62	5,88
$[Zn(L-Cys)_2]Zn \cdot H_2O$	[7]	310 desc.	33,78	33,74	7,24	7,59
$Zn(L-Cis) \cdot 2H_2O$	g	275 desc.	19,24	19,14	8,25	8,26
$Zn(DL-Met)_2 \cdot H_2O$	e	286	18,07	17,50	7,74	8,05
$Zn(L-Pro)_2 \cdot 2H_2O$	a	317—318	19,83	20,15	8,49	8,19
$Zn(D, L-His)_2 \cdot 4H_2O$	b	246—248	14,67	14,68	18,85	19,09
$Zn(L-Trp)_2$	b	334 desc.	13,53	13,40	11,93	11,90
$Zn(D, L-Trp)_2$	f	300 desc.	13,53	13,50	11,93	11,90

Legendă: *Gly* = glicină, *Ala* = alanină, *Val* — valină, *Leu* = leucină; *iLe* = isoleucină, *Phe* = fenil-alanină, *Asp* = acid asparagic, *Asn* = asparagină, *Glu* = acid glutamic, *Gln* = glutamină, *Ser* = serină, *Tyr* = tirosină, *Cys*=cisteină *Cis* — Cistină, *Met* = metionină, *Pro* = prolină, *His* = histidină, *Trp* = triptofan.

Pe baza spectrelor în infraroșii s-au pus în evidență atomii donori din moleculele liganzilor, care corespund cu indicațiile din literatură (7—10).

Testarea complecșilor față de tumoarea ascitogenă Ehrlich. Testarea a fost executată conform metodei de determinare concomitentă a acțiunii antitumorale și a toxicității (11), pe șoareci albi, tip Swies. Activitatea antitumorală a compusului se evaluează pe baza timpului de supraviețuire, rezultatul exprimîndu-se prin raportul T/C dintre timpul mediu de supraviețuire a animalelor tratate cu substanțe de testat (T) și timpul mediu de supraviețuire a animalelor din lotul martor (C). Pentru ca o substanță să fie considerată activă, acest raport trebuie să fie $\geqslant 150\%$; de asemenea, contează numărul de animale vindecate și doza activă.

Rezultatele acestui test preliminar sînt cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Combinația complexă	Agentul de vehiculare	Domeniul de testare (mg/kg)	DL_{50} (mg/kg)	T/C %	Doza (mg/kg)	Supraviețuitori (fără tumoare)
$Zn(Gly)_2$	S	10—160	>160	104	40	0
$Zn(D-\alpha-Ala)_2 \cdot 2H_2O$	A.d.	10—160	~120	126	40	0
$Zn(D, L-Val)_2 \cdot 2H_2O$	S	10—160	>160	136	80	0
$Zn(L-Leu)_2$	susp. A.d.	10—160	~160	~100	80	0
$Zn(D, L-iLe)_2$	S	10—160	>160	~108	10	0
$Zn(L-Phe)_2$	S	10—160	~160	157	10	0
$Zn(L-Asp)_2 \cdot 6H_2O$	A.d.	10—160	~60	113	40	0
$Zn\ (L-Asn)_2$	A.d.	10—160	40—80	108	40	0
$Zn(L-Glu)_2 \cdot 2H_2O$	S	10—160	~80	101	10	0
$Zn(D-Glu)_2$	A.d.	10—160	40—60	110	20	0
$Zn(L-Gln)_2 \cdot H_2O$	S	10—160	>160	121	40	0
$Zn(L-Ser)_2 \cdot H_2O$	A.d.	10—160	~80	138	40	0
$Zn(L-Tyr)_2 \cdot 4H_2O$	A.d.	10—160	40—60	100	40	0
$[Zn(L-Cys)_2]Zn \cdot H_2O$	S	10—160	>160	113	20	0
$Zn(L-Cis) \cdot 2H_2O$	A.d.	10—160	20—40	102	10	0
$Zn(D, L-Met)_2 \cdot H_2O$	S	10—160	~160	157	10	0
$Zn(L-Pro)_2 \cdot 2H_2O$	A.d.	10—160	40—80	145	20	1 din 6
$Zn(D, L-His)_2 \cdot 4H_2O$	S	10—160	>160	120	80	0
$Zn(L-Trp)_2$	susp. S	10—160	~160	110	10	0
$Zn(D, L-Trp)_2$	U	10—160	~20	100	10	0
	susp. A.d.	10—160	20—40	113	40	0

Legenda: *S* = ser fiziologic, *A.d.* = apă distilată, *U* = ulei de floarea soarelui.

CONCLUZII

1. Complecșii de zinc cu aminoacizi naturali care au fost testați nu sînt toxici în general și nici nu manifestă fenomenul de toxicitate tardivă, valorile T/C nefiind niciodată mai mici de 100%.

2. Dintre complecșii testați față de tumoarea ascitogenă Ehrlich în stare incipientă, trei compuși au prezentat o activitate marginală pronunțată: complexul $Zn\ (L—Pro)_2 \cdot 2H_2O$, cu o valoare T/C de 145%, ducînd la un supraviețuitor sănătos din grupul de 6 animale, la o doză de 20 mg/kilocorp, și complecșii $Zn(L—PHe)_2$ și $Zn(D,L—Met)_2 \cdot H_2O$, care amîndoi au dus, pentru doza relativ mică de 10 mg/kilocorp, la valori T/C = 157%; în cazul ultimilor 2 complecși însă nu s-au mai înregistrat vindecări. Complecșii $Zn(D,L—Val)_2 \cdot 2H_2O$, $Zn(L—Ser)_2 \cdot H_2O$ și $Zn(D—\alpha—Ala)_2 \cdot 2H_2O$ posedă activități antitumorale slabe valorile T/C variind între 126 și 138%.

3. Cei trei complecși cu activitate marginală bună în condițiile testării față de tumoarea Ehrlich incipientă s-au dovedit aproape inactivi în condițiile testării față de tumoarea Ehrlich avansată, fapt ce duce la concluzia că acțiunea de bază a acestor complecși constă în împiedicarea dezvoltării ascitei Ehrlich.

BIBLIOGRAFIE

1. DRĂGULESCU C. și colab. — *Bul. Inst. Polit. „Traian Vuia"*, 1979, sub tipar.
2. WILLIAMS D. R. — The metals of Life, Van Notstrand Reinhold Company, Londra — New York — Cincinnati — Toronto, Melbourne, 1971, p. 19.
3. SAMOCHOCKA K., SZCZEPANSKA A. — *Z. anorg. allg. Chem.*, 1973, 1, 56.

4. CHIDAMBARAN M. V., BHATTACHARYA P. K. — *Indian J. Chem.*, 1970, 8, 941.
5. BARNES D. S., PETTIT L. D. — *J. inorg. nucl. Chem.*, 1971, 33, 2 177.
6. SUNDARESAN R., SUNDARAM A. K. — *Indian J. Chem.*, 1971, 9, 149.
7. SHINDO H., BROWN TH. L. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 1 904.
8. HERLINGER A. W., WENHOLD S. L., LONG T. V. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6 474.
9. McAULIFFE C. A., MURRAY S. G. — *Inorg. Chim. Acta Reviewe*, 1972, 103.
10. NAKAMOTO K. — Infrered spectra of inorganic and coordination compounds, John Wiley Sons Inc., New York, Londra, 1936, p. 201.
11. KIRSCHNER S. şi colab. — *Rev. Chimie*, 1979, 30, 40, 321.

Articol intrat în redacţie la 25.XI.1979

Indicele de clasificare : 615.731.4:616—006.6

SUMMARY

C. Drăgulescu, Iulia Hevlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki — COORDINATE COMPOUNDS WITH A POTENTIAL ANTITUMORAL ACTIVITY. IV. ZINC COMPLEXES WITH AMINO ACIDS

A number of 20 zinc chelates with natural amino acids were synthesized in order to test their antitumoral activity. Most of the substances were not toxic ; some manifested a marginal activity against Ehrlich ascitogenic tumour in the incipient stage.

РЕЗЮМЕ

К. Дрэгулеску, Юлия Евлик, Анна Маурер, Септимия Поличек, Т. Топчиу, Н. Чаки — КООРДИНАТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. СООБЩЕНИЕ IV. СОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ КОМПЛЕКСЫ ЦИНКА

Авторы синтезировали 20 новых келатов цинка, применяя природные аминокислоты для тестирования их с точки зрения противоопухолевой деятельности. Большинство препаратов оказались нетоксическими, а некоторые проявили маргинальную активность в отношении асцитогенной опухоли Эрлиха в начальной стадии.

Farmacocinetica și biodisponibilitatea Diazepamului din diferite sorturi de comprimate după administrarea unei doze unice la om

S. Leucuța, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm

Institutul de medicină și farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a stabilit profilul farmacocinetic al Diazepamului după administrarea unei doze unice de 10 mg intravenos la subiecți umani. Curbele concentrațiilor plasmatice medicamentoase în funcție de timp pot fi interpretate cu ajutorul modelului farmacocinetic deschis bicompartimentat, pentru care s-au calculat constantele și parametrii caracteristici. Timpul de înjumătățire biologică în faza beta a fost cuprins între 18,2 și 31,5 ore.

S-a evaluat, la aceiași subiecți, biodisponibilitatea Diazepamului din două sorturi de comprimate cu 10 mg substanță medicamentoasă: Diazepam (producător „Terapia", București) și Valium (producător Hoffmann La Roche, Elveția). Mărimea biodisponibilității celor două sorturi este comparabilă, dar viteza de absorbție din comprimatele Diazepam este inferioară celei din comprimatele Valium. Viteza de absorbție diferită este determinată de diferențe în formulare, așa cum arată și rezultatele cercetării vitezei de dizolvare in vitro.

Diazepam
Farmacocinetică

Diazepamul, 7-clor-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-benzodiazepin-2-ona, este o substanță medicamentoasă cu largă utilizare clinică în combaterea stărilor de tensiune și anxietate, ca anticonvulsivant și ca relaxant muscular (1).

Absorbția diazepamului după administrare perorală este rapidă și completă (2—9). S-au constatat însă diferențe în viteza absorbției între diferite forme farmaceutice administrate peroral (4, 7, 10), precum și o absorbție incompletă după administrarea sa pe cale rectală (2, 7) sau intramusculară (8).

Substanța medicamentoasă este puțin solubilă în apă (50 μg/ml) (11). Dizolvarea sa în sucurile digestive poate constitui o etapă limitată a absorbției și deci a biodisponibilității (12).

Farmacocinetica diazepamului a fost descrisă de diferiți autori, în termenii unui model deschis tricompartimentat (9), sau bicompartimentat (13—16). Există numeroase date referitoare la concentrațiile plasmatice în funcție de doze unice sau repetate, care au fost trecute recent în revistă (17).

În această lucrare s-a stabilit profilul farmacocinetic al diazepamului la voluntari, după administrarea unei doze unice intravenos și s-a evaluat biodisponibilitatea produselor Diazepam (produs de „Terapia") și Valium (produs „Hoffmann La Roche", Elveția), comprimate de 10 mg, după administrarea peroral a unor doze unice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Subiecții și protocolul clinic. În studiu au participat patru subiecți avînd vîrsta între 25 și 38 de ani și greutate corporală între 56 și 73 de kg. Toți subiecții au fost sănătoși, conform examinării clinice și a testelor de laborator pentru sînge și urină. Subiecții nu au luat vreun alt medicament cu o lună înaintea tratamentului. Subiecții nu au mîncat 12 ore înainte și 4 ore după administrarea dozei. Intervalul dintre tratamente a fost de o săptămînă.

Administrarea medicamentului și prelevarea probelor. Fiecare subiect a primit, într-o ordine întîmplătoare, o doză de diazepam de 10 mg sub forma soluției injectabile Diazepam și peroral sub formă de comprimate de 10 mg Diazepam și Valium. Comprimatele s-au înghițit întregi cu 100 ml apă.

Probele de sînge (5 ml) s-au prelevat din vena brațului în tuburi conținînd heparină, după următoarea schemă : la 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60 min. și la 2, 4, 6, 8, 10, 24 și 48 de ore după administrarea intravenoasă ; la 15, 30, 45, 60 min. și la 2, 4, 6, 8, 10, 24 și 48 de ore după administrarea perorală.

Metoda analitică. Diazepamul din plasmă s-a extras în benzen și s-a dozat printr-o metodă gazcromatografică descrisă în literatură (7), utilizînd griseofulvina ca standard intern.

Dezagregarea și dizolvarea in vitro. Determinarea timpului de dezagregare a comprimatelor s-a făcut cu ajutorul unui dispozitiv Erweka ZT-2, cu o oscilație a coșului de 22 mm într-o soluție de HCl 0,1 N la 37°C $\pm$ 0,5.

Determinarea vitezei de dizolvare s-a făcut în același dispozitiv utilizat la controlul dezagregării. Din mediul de dizolvare s-au prelevat probe de cîte 5 ml la diferite perioade de timp, înlocuind volumul probelor cu mediu de dizolvare încălzit la temperatura de lucru. Probele s-au filtrat și s-au făcut diluții cu HCl 0,02 N.

Diazepamul s-a dozat spectrofotometric la un aparat VSU-2P (Karl Zeiss, Jena) la 240 nm, utilizînd o curbă standard obținută cu diazepam pur. Ca martor s-a folosit HCl 0,02 N. Din curbele de dizolvare a diazepamului în funcție de timp s-a calculat timpul necesar pentru dizolvarea a 50, 75 și 100% din substanța medicamentoasă luată în lucru, prin care s-a exprimat viteza procesului de dizolvare. Evaluarea cantității dizolvate s-a făcut prin determinarea eficienței dizolvării, calculînd, prin regula trapezoidală, aria de sub curba de dizolvare a diazepamului în funcție de timp, pentru intervale diferite de timp.

Calculul matematic al parametrilor farmacocinetici. Calculul constantelor de viteză și al parametrilor farmacocinetici s-a făcut cu ajutorul unui calculator numeric, conform ecuațiilor caracteristice modelului farmacocinetic deschis bicompartimentat (18). Timpul de înjumătățire biologică s-a calculat din porțiunea terminală, monoexponențială

a curbelor concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp (constanta β). Aria de sub curbă (ASC) s-a obţinut utilizînd regula trapezoidală :

$$AS\,C_0^{\infty} = ASC_0^t + C_p^t \cdot 1/\beta$$

unde ASC_0^t este aria, determinată prin regula trapezoidală, pînă la 12 ore după administrarea dozei, C_p^t este concentraţia plasmatică a diazepamului măsurată la 12 ore după administrarea dozei, iar β este constanta vitezei de eliminare în faza β.

Biodisponibilitatea absolută a diazepamului s-a determinat din raportul ariei de sub curbă a administrării orale faţă de cea intravenoasă, iar biodisponibilitatea relativă a comprimatelor cercetate s-a evaluat din raportul ariilor de sub curbă ale celor două sorturi de comprimate, considerînd ca standard sortimentul cu cea mai mare biodisponibilitate (Bd) :

$$Bd_{rel} = \frac{ASC_{test}}{ASC_{standard}} \cdot 100$$

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Administrarea unei doze unice intravenos

Profilul farmacocinetic al diazepamului după administrarea unei doze unice de 10 mg intravenos a fost caracterizat pe baza datelor concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp ; s-a observat o evoluţie biexponenţială, exemplificată pentru unul din subiecţi în fig. 1. Datele sugerează că farmacocinetica diazepamului poate fi descrisă de un model bicompartimentat deschis. Soluţia ecuaţiilor diferenţiale care rezultă dintr-un astfel de model conduce la ecuaţia :

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

care descrie curba concentraţiilor plasmatice (C) în funcţie de timp după o doză unică intravenoasă. În tabelul I sînt prezentate constantele şi parametrii farmacocinetici ai diazepamului calculaţi pentru trei subiecţi care au primit doza unică intravenoasă.

Tabelul I

Parametrii farmacocinetici ai diazepamului după o doză unică de 10 mg administrată intravenos

Parametrul farmacocinetic	Subiectul 1	Subiectul 2	Subiectul 3
C_0 (mg/ml)	0,46	0,42	0,23
V_c (l)	21,82	24	43,48
V_p (l)	37,52	47,59	129,17
k_{12} (h^{-1})	0,435	0,355	0,198
k_{21} (h^{-1})	0,253	0,179	0,309
k_{13} (h^{-1})	0,084	0,134	0,076
k_{12}/k_{21}	1,72	1,98	2,97
$t_{1/2}$ (ore)	24,75	18,24	31,5
α (h^{-1})	0,74	0,63	1,06
β (h^{-1})	0,03	0,038	0,02

Constantele de viteză a transferului între cele două compartimente sugerează o distribuţie preferenţială a diazepamului în compartimentul tisular. Aceasta face ca eliminarea sa din organism să fie controlată de viteza cu care substanţa medicamentoasă este cedată din compartimentul tisular în compartimentul central din care se face eliminarea (conform schemei din fig. 1). Din această cauză, timpul de înjumătăţire biologică este relativ lung. Valorile experimentale calculate din datele concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp, în faza beta, terminală, a eliminării, sînt cuprinse între 18 şi 31 de ore. Aceste valori concordă în general cu alte date din literatură (13, 14, 16) stabilite tot după o singură administrare intravenoasă a diazepamului.

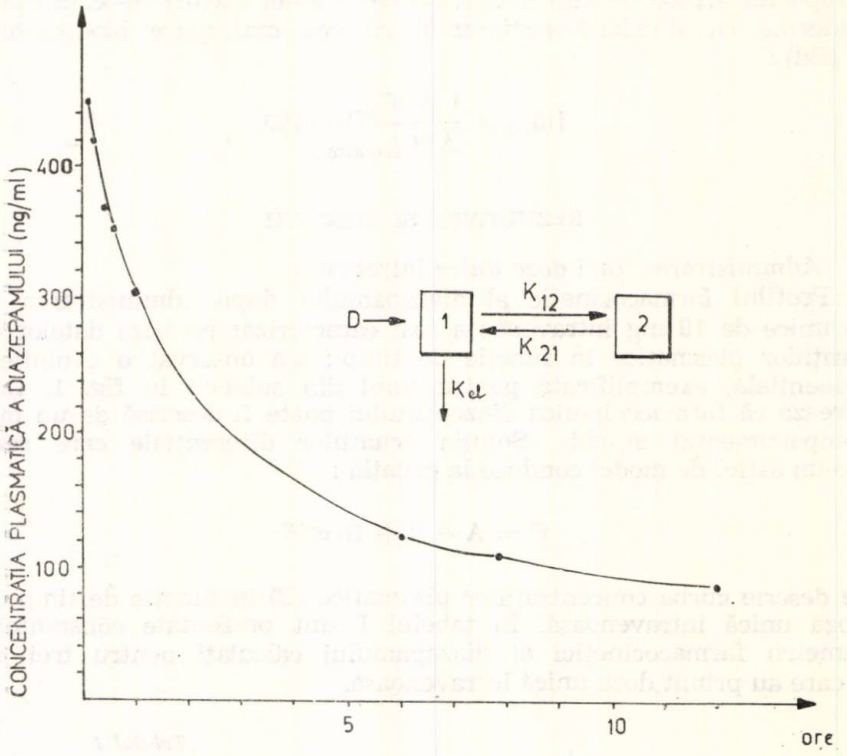


Fig. 1 — Curba concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp ale Diazepamului la un subiect reprezentativ, după o doză unică, administrată intravenos, de 10 mg Diazepam.

După administrarea dozei unice intravenos s-a dozat în plasmă şi principalul metabolit, N-desmetildiazepamul. Apariţia unor cantităţi decelabile se constată abia la 4 ore de la administrarea dozei (5 ng/ml). Acumularea continuă, constatîndu-se la subiectul 1, de exemplu, valori de 10, 14, 17, 25 şi 28 ng/ml la 6, 8, 12, 24 şi respectiv 48 de ore. Reprezentarea grafică a logaritmului acestor concentraţii în funcţie de timp, a permis calcularea constantei vitezei de metabolizare, $k_{met} = 0{,}125\ h^{-1}$, folosind procedeul rezidualelor (18).

Administrarea unei doze unice peroral

În tabelul II sînt redaţi parametri biofarmaceutici după administrarea unei doze unice peroral de 10 mg diazepam sub formă de comprimate Diazepam şi Valium la cei patru subiecţi. În figura 2 sînt redate curbele concentraţiilor plasmatice ale diazepamului după o doză unică peroral, sub formă de comprimate, la unul din subiecţi.

După administrarea unei doze unice peroral din cele două sorturi de comprimate, se constată că timpul în care se realizează maximul concentraţiilor plasmatice este de 1—2 ore la toţi subiecţii, ceea ce

Tabelul II

Parametrii biofarmaceutici ai diazepamului după administrarea unei doze unice de 10 mg peroral, sub formă de comprimate Diazepam (D) şi Valium (V)

Parametrul biofarmaceutic	Subiect 1		Subiect 2		Subiect 3		Subiect 4	
	D	V	D	V	D	V	D	V
K_a (h^{-1})	0,71	1,22	0,45	0,37	1,19	0,82	1,55	1,52
ASC_0^{12} (cm^2)	1 805	1 880	2 180	3 042	837	897	1 877	2 243
ASCoo (cm^2)	5 214	5 590	5 995	8 568	3 418	4 065	5 544	6 910
Aoo	467	469	803	1 148	259	451	465	580
BD_{rel} (%)	93	100	70	100	84	100	80	100
ASC oo oral/ASCoo iv	87	93	100	100	57	68	92	100

ASC_{oo} intravenos = 5 995 cm^2.

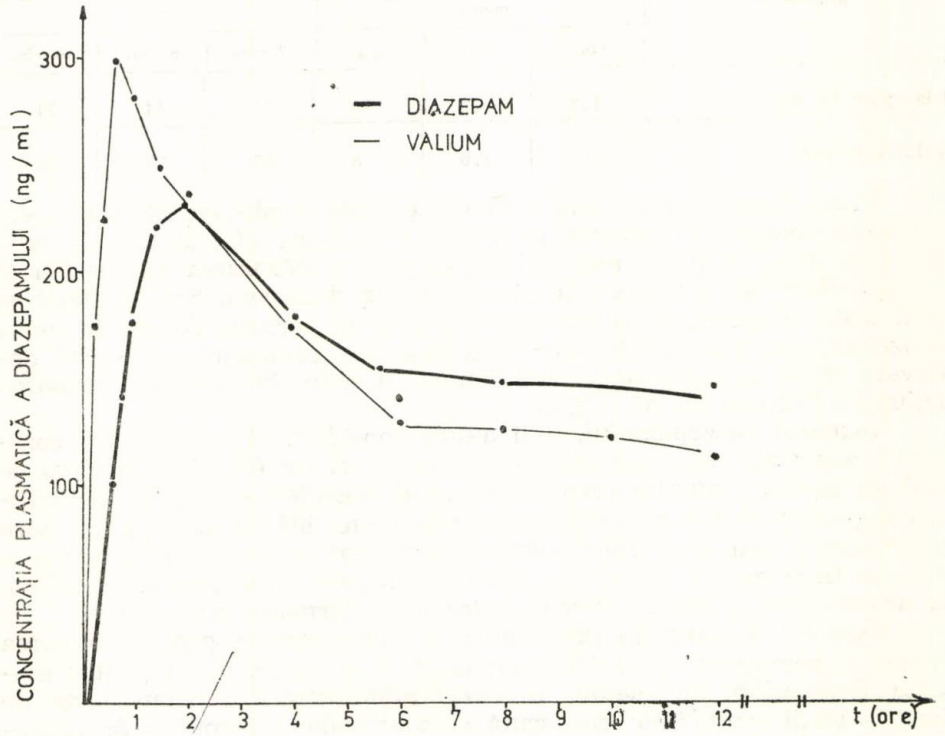


Fig. 2. — Curba concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp ale Diazepamului la un subiect reprezentativ, după o doză perorală de 10 mg Diazepam sub formă de comprimate Diazepam şi Valium.

indică o absorbţie rapidă. Acest lucru se poate constata şi din valorile constantelor vitezelor de absorbţie. Totuşi, comparînd aceste valori la cele două sorturi de comprimate cercetate, se observă că, în cazul comprimatelor Diazepam, viteza de absorbţie a fost mai mică decît în cazul comprimatelor Valium. Biodisponibilitatea absolută are o valoare aproape unitară, ceea ce indică o absorbţie aproape totală a diazepamului. În cazul comprimatelor Diazepam, biodisponibilitatea relativă a fost mai mică decît în cazul comprimatelor Valium.

În tabelul III sînt redaţi parametri cinetici ai dizolvării diazepamului *in vitro* pentru cele două sorturi de comprimate. În toate cazurile, timpul de dezagregare a comprimatelor a fost de 2—3 min. Se constată însă că viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase din comprimatele Diazepam este aproape jumătate din cea a sortului Valium. Diferenţele în eficienţa dizolvării sînt la început mai mari, apoi tind să dispară. Aceste constatări în privinţa vitezei de dizolvare *in vitro* ar putea explica şi absorbţia cu o viteză mai mică a diazepamului din comprimatele Diazepam faţă de Valium. Cu toate acestea, cantitatea absorbită din cele două sorturi este sensibil apropiată, biodisponibilitatea celor două produse fiind asemănătoare.

Tabelul III

Parametrii disponibilităţii *in vitro* ai diazepamului din cele două sorturi de comprimate : Diazepam şi Valium

Medicamentul	Viteza dizolvării			Eficienţa dizolvării		
	minute			%		
	t_{50}	t_{75}	t_{100}	3 min.	5 min.	10 min.
Diazepam 10 mg	1,5	5,5	15	37	44	74
Valium 10 mg	3	3,6	8	60	79	86

Într-o lucrare anterioară (19) s-a evaluat biodisponibilitatea acestor două sorturi de comprimate pe baza evaluării efectului clinic, utilizînd în acest scop un test psihologic pentru măsurarea intensităţii şi duratei efectului unor doze unice de 20 mg diazepam. S-a constatat şi prin acest procedeu bioechivalenţa celor două sorturi. Totuşi, în cazul Diazepamului, durata efectelor măsurate s-a prelungit peste cea observată după administrarea Valiumului, la care, în schimb, instalarea acţiunii a fost mai rapidă (fig. 3).

În cazul Diazepamului, unii autori consideră că nu există o corelaţie a concentraţiilor plasmatice cu efectul clinic (20, 21), în timp ce alţii au stabilit anumite relaţii (22), fiind considerate niveluri semnificative pentru obţinerea unui efect, cele peste 400 ng/ml (23). Se pare că, în cazul unei doze unice, efectul este legat de concentraţia plasmatică, în timp ce, în terapia de durată, administrarea dozelor ar trebui să urmeze mai degrabă criterii clinice decît farmacocinetice (24).

Deşi aceste date din literatură sînt controversate, pentru obţinerea rapidă şi reproductibilă a efectului după doze unice, cît şi pentru evitarea fluctuaţiilor în platou, în cazul administrării repetate, este de dorit o biodisponibilitate cunoscută şi controlată a formelor farmaceutice care se administrează.

În concluzie, studiul farmacocineticii diazepamului după administrarea intravenoasă a unei doze unice a permis evaluarea dispoziţiei

sale în organism, calcularea parametrilor farmacocinetici caracteristici şi a biodisponibilităţii din sorturi diferite de comprimate administrate peroral, în doză unică de 10 mg. S-a constatat o bioechivalenţă în privinţa cantităţii absorbite, dar şi diferenţe în privinţa vitezei de absorbţie, determinate de diferenţe în formulare.

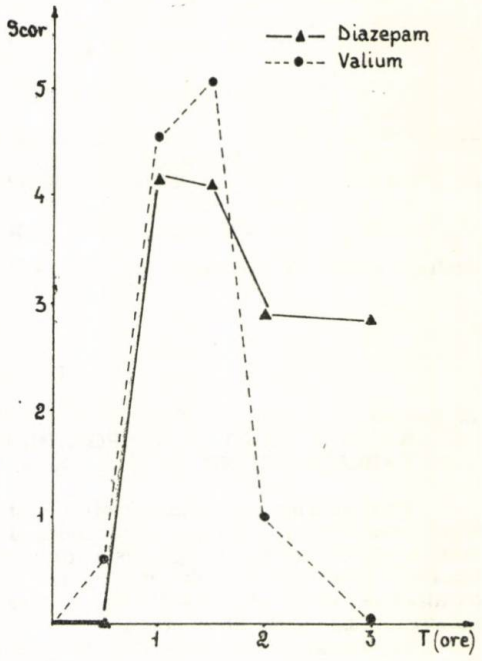


Fig. 3. — Valorile medii ale scorurilor totale ale testelor psihologice de evaluare a răspunsului după o doză unică de Diazepam de 20 mg, în funcţie de timp, la 25 subiecţi umani (19).

BIBLIOGRAFIE

1. RANDALL L. O., SCHALLEK W., STERNBACH L. H., NING R. Y. — Chemistry and pharmacology of the 1,4-benzodiazepines, in Psychopharmacological agents, vol. III, Academic Press, Inc., New York — San Francisco — Londra, 1974, pp. 175—286.
2. SCHWARTZ D. E., VECCHI M., RONCO A., KAISER K. — *Arzneim. Forsch.*, 1966, *16*, 1 109—1 110.
3. DE SILVA J., KOECHLIN B., BADER G. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, *55*, 692.
4. BERLIN A. şi colab. — *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1972, *13*, 733—734.
5. HILLESTAD L., HANSEN T., MELSOM H., DRIVENES A. — *Clin Pharmacol. Therap.*, 1974, *16*, 479—484.
6. KAPLAN S. A., COTLER S. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, *61*, 1 361.
7. ARNOLD E. — *Acta pharmacol. toxicol.*, 1975, *36*, 335—352.
8. GAMBLE J. A. S., DUNDEE J. W., ASSAF R. A. E. — *Anaesthesia* 1975, *30*, 164.
9. KAPLAN S. A., JACK M. L., ALEXANDER K., WEINFELD R. N. — *J. Pharm. Sci.*, 1973, *62*, 1 789—1 976.
10. GAMBLE J. A. S., MACKAY J. S., DUNDEE J. W. — *Brit. J. Anaesthesiol.*, 1973, *45*, 1 085.
11. MAC DONALD A., MICHAELIS A. F., SENKOWSKI B. Z. — Analytical profiles of drug substances, vol. I, (sub red. K. Florey) Academic Press, New York, 1972.
12. * * * — Rapports techniques nr. 536, 1974, O.M.S.
13. KLOTZ U. şi colab. — *J. clin. Invest.*, 1975, *55*, 347—359.
14. KLOTZ U., ANTONIN J. H., BIECK P. R. — *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1976, *10*, 121—126.
15. WAGNER J. G. şi colab. — *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1977, *5*, 161—182.

16. ANDREASEN P. B., HENDEL J., GREISSEN G., HVIDBERG N. F. — *Eur. J. clin. Invest.*, 1976, *10*, 115—120.
17. MANDELLI M., TOGNONI G., GARATTINI S. — *Clin. Pharmacokin.*, 1978, *3*, 72—91.
18. PLA DELFINA M., DEL POZO A. O. — Manual de iniciación ála Biofarmacia, Farmacocinetica aplicada, Ed. Romargraf Barcelona, 1974.
19. POP R., MOLDOVAN O., FODOREANU L., LEUCUȚA S. — Estimation of diazepam bioavailability from tablets by measuring of its clinical effect, *Drug. exp. clin. Res.* (spre publicare).
20. TANSELLA M., TANSELLA Z. C., LADER M. — *Psychopharmacologia*, 1976, *10*, 121.
21. KANTO J., IISABO E., LEHTINEN V., SALMINEN J. — *Psychapharmacologia*, 1974, *36*, 123.
22. DASBERG H. H., VAN DER KLEIJN E., GUELEN P. J. R., VAN PRAAG H. M. — *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1973, *15*, 473.
23. HILLESTAD L., HANSEN T., MELSOM H., DRIVENES A. — *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1974, *16*, 479.
24. HANSEN T. — *Saertrykk Medd. Norsk Farm. Selsk.*, 1977, *39*, 245—263.

Articol intrat în redacție la 16.XI.1979

Indicele de clasificare : 615.789—015

SUMMARY

S. Leucuția, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — THE PHARMACODYNAMICS AND BIODISPOSABILITY OF DIAZEPAM IN DIFFERENT TABLETS AFTER SINGLE DOSE ADMINISTRATION TO MAN

The pharmacodynamic profile of diazepam was established after the administration of a single intravenous 10 mg dose to man. The plasma concentration curves of the drug versus time can be interpreted by means of the open bicompartment pharmacokinetic model, for which the characteristic constants and parameters were calculated. The biologic half life of the beta phase ranged between 18.2 and 31.5 hours.

In the same subjects, the biodisposability of diazepam was determined in two different trademark 10 mg tablets : Diazepam ("Terapia" Bucarest) and Valium (Hoffman La Roche, Switzerland). The biodisposability of the two products was comparable, but the absorption rate of Diazepam was inferior to that of Valium, probably due to differences in the formula as also results from determination of the rate of solving *in vitro*.

РЕЗЮМЕ

С. Леукуция, Р. Поп, Л. Фодоряну, А. Сырбу, Б. Бём — ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ СВОБОДНАЯ АКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ РАСПОЛАГАЕТ ДИАЗЕПАМ В РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЯХ ТАБЛЕТОК ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ РАЗОВОЙ ДОЗЫ ЧЕЛОВЕКУ

Авторы установили фармако-кинетический профиль несвязанного диазепама после введения разовой его дозы — 10 мг внутривенно соответствующим лицам. Кривые плазматического содержания препарата в зависимости от продолжительности периода времени могут быть интерпретированы при помощи 2 компартиментальной открытой фармакокинетической модели, для которой были вычислены характерные константы и параметры. Период биологического уменьшения наполовину в бетафазе был между 18,2 и 31,5.

У этих же подопытных лиц было установлено биологическое свободное содержимое диазепама в двух категориях таблеток, содержащих по 10 мг фармацевтического препарата: Диазепам — фирмы «Терапия» — Бухарест и Валиум — фабрик Гофман Ларош — Швейцария. Повышение свободного количества обоих препаратов может быть сравниваемо, но скорость всасываемости из таблеток Диазепама меньше чем скорость из таблеток Валиум.

Различная скорость всасываемости определяется на основании различий формулирования, как это указывают и результаты исследования скорости разведения *ин витро*.

Farmacocinetica şi biodisponibilitatea Diazepamului din diferite formulări de comprimate după administrarea unor doze repetate la om

S. Leucuţa, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm

Institutul de medicină şi farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

Profilul concentraţiilor plasmatice în timp ale diazepamului după administrarea unor doze repetate peroral la om poate fi descris în termenii unui sistem farmacocinetic liniar, ceea ce permite prevederea concentraţiilor în platou din constantele farmacocinetice obţinute după administrarea intravenoasă în doză unică a Diazepamului. Administrarea de 10 mg diazepam zilnic a dus la instalarea concentraţiilor plasmatice în stare staţionară (platou) după cca 7 zile de tratament, iar a desmetildiazepamului, principalul metabolit, după cca 9—10 zile. Valoarea medie a concentraţiilor minime şi maxime în platou a fost pentru diazepam de 360, respectiv 600 ng/ml. Timpul de înjumătăţire biologică, calculat din curba concentraţiilor plasmatice după încetarea medicaţiei repetate a fost cuprins între 32 şi 64 de ore pentru diazepam şi între 61 şi 96 de ore pentru desmetildiazepam.

Studiul referitor la biodisponibilitatea a două sorturi industriale şi a trei variante experimentale de comprimate a condus la concluzia că, în cazul produselor Valium şi a comprimatelor experimentale, nivelurile plasmatice sînt superioare celor obţinute cu produsul Diazepam, dar diferenţele în mărimea biodisponibilităţii nu sînt semnificative.

Diazepam
Farmacocinetică

Diazepamul este un derivat benzodiazepinic utilizat pe scară largă în tratamentul unor afecţiuni psihice nespecifice caracterizate prin anxietate. Administrat la om, diazepamul este metabolizat în întregime, metaboliţii avînd numai parţial acţiune biologică (1). Calea majoră de biotransformare o reprezintă demetilarea la N-desmetildiazepam, care este metabolitul principal în plasmă şi hidroxilarea consecutivă la 3-hidroxidiazepam şi oxazepam. Derivaţii hidroxilaţi sînt conjugaţi şi eliminaţi ca glucuronaţi, oxazepamul fiind principalul produs al excreţiei urinare (2—5).

În literatură sînt semnalate date referitoare la concentraţiile sanguine ale diazepamului şi desmetildiazepamului după administrarea perorală de doze repetate (6—13), dar numai puţine cercetări se ba-

zează pe analiza farmacocinetică a datelor (7, 11, 13). De asemenea, sînt puţine studiile referitoare la nivelurile plasmatice în grupe mari de pacienţi trataţi cu diazepam (8).

Într-o lucrare anterioară s-a cercetat farmacocinetica diazepamului după administrarea unei doze unice intravenos şi biodisponibilitatea unor produse generice (comprimate) după doze unice peroral, la subiecţi umani (14). S-au constatat diferenţe în mărimea parametrilor biofarmaceutici, în special a vitezei de absorbţie din comprimatele cercetate. Într-un alt studiu cu doze unice peroral administrate la voluntari, s-a obţinut o îmbunătăţire a biodisponibilităţii diazepamului din comprimate, ca urmare a creşterii gradului de dispersie a particulelor, substanţei medicamentoase formulate în comprimate (15).

În această lucrare s-au determinat nivelurile plasmatice ale diazepamului şi desmetildiazepamului după administrarea peroral a unor doze repetate sub formă de comprimate, la voluntari, şi s-a evaluat biodisponibilitatea unor formulări diferite de comprimate industriale şi experimentale cu diazepam, pe baza datelor concentraţiilor plasmatice în starea staţionară (platou), după administrarea unor doze repetate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Formulările experimentale. S-au folosit cinci formulări diferite de comprimate conţinînd fiecare cîte 10 mg Diazepam : comprimate industriale Diazepam (produs de „Terapia" Bucureşti) şi Valium (produs de „Hoffmann La Roche", Elveţia), precum şi comprimate experimentale conţinînd diazepamul sub forma unor trituraţi în lactoză obţinute la mojar (varianta 1) sau la moara cu bile vibratoare (varianta 2) şi a unei dispersii solide în uree (varianta 3). Modul de obţinere şi caracteristicile cedării *in vitro* şi a biodisponibilităţii la om după o doză unică au fost prezentate într-o altă lucrare (15).

Protocolul clinic. În studiu au participat patru subiecţi umani, în vîrstă de 25—38 de ani, sănătoşi din punct de vedere somatic şi avînd valori normale ale analizei urinare, creatininei serice, transaminazelor serice, fosfatazei alcaline şi bilirubinei. Cu o săptămînă înaintea experimentului nu au primit nici o altă medicaţie. Subiecţii au primit cîte o doză de 10 mg Diazepam intravenos (Diazepam fiole). Probele de sînge s-au recoltat la 5, 10, 15, 30, 45, 60 min. şi la 2, 4, 6, 8, 10, 12 şi 24 de ore.

După un interval de 1—2 săptămîni, fiecare subiect a primit cîte o doză de 10 mg diazepam peroral, sub formă de comprimate Diazepam, timp de 8 zile. Apoi sortimentul medicamentos a fost schimbat, fiecare subiect primind cîte 3 zile din fiecare din celelalte patru sortimente de comprimate utilizate în acest experiment. Probele de sînge s-au recoltat din vena braţului, în tuburi conţinînd heparină, în fiecare zi, dimineaţa înaintea administrării dozei, apoi la o oră şi la 2 ore după administrarea dozei. După administrarea ultimei doze şi încetarea medicaţiei, probele s-au recoltat la 15, 30, 60 de minute şi la 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 şi 24 de ore. Plasma centrifugată s-a păstrat la frigider pînă la analiză.

Procedeul analitic. Diazepamul şi desmetildiazepamul s-au determinat în probele de plasmă după extragerea în benzen, printr-o metodă gazocromatografică descrisă în literatură (12), utilizînd griseofulvina ca standard intern.

Calculul matematic. Curbele concentrațiilor plasmatice medicamentoase, în funcție de timp, ale diazepamului după administrarea intravenoasă au relevat o scădere biexponențială, ceea ce a făcut ca datele experimentale să fie cel mai bine descrise cu ajutorul unui model farmacocinetic deschis bicompartimentat. Funcția exponențială :

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

calculată cu ajutorul unui calculator numeric, a fost comparată cu datele experimentale în cazul fiecărui subiect. Cinetica modelului și semnificația parametrilor a corespuns cu datele descrise în literatură (16). Cu ajutorul constantelor caracteristice obținute s-a calculat și curba teoretică a acumulării Diazepamului în plasmă după administrarea unor doze repetate de 10 mg la 24 de ore, folosind ecuațiile specifice (16). Calculul timpului de înjumătățire biologică s-a făcut din datele porțiunii monoexponențiale postabsorbtive, postdistributive, după administrarea dozei unice intravenos pentru Diazepam și după încetarea medicației repetate, pentru diazepam și desmetildiazepam.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figura 1 este redată curba concentrațiilor medii plasmatice a diazepamului după administrarea repetată peroral a comprimatelor Diazepam de 10 mg. Se constată că valorile calculate concordă bine cu punctele valorice experimentale ale concentrațiilor sanguine. Starea de echilibru staționar (platoul) se atinge după aproximativ o săptămînă.

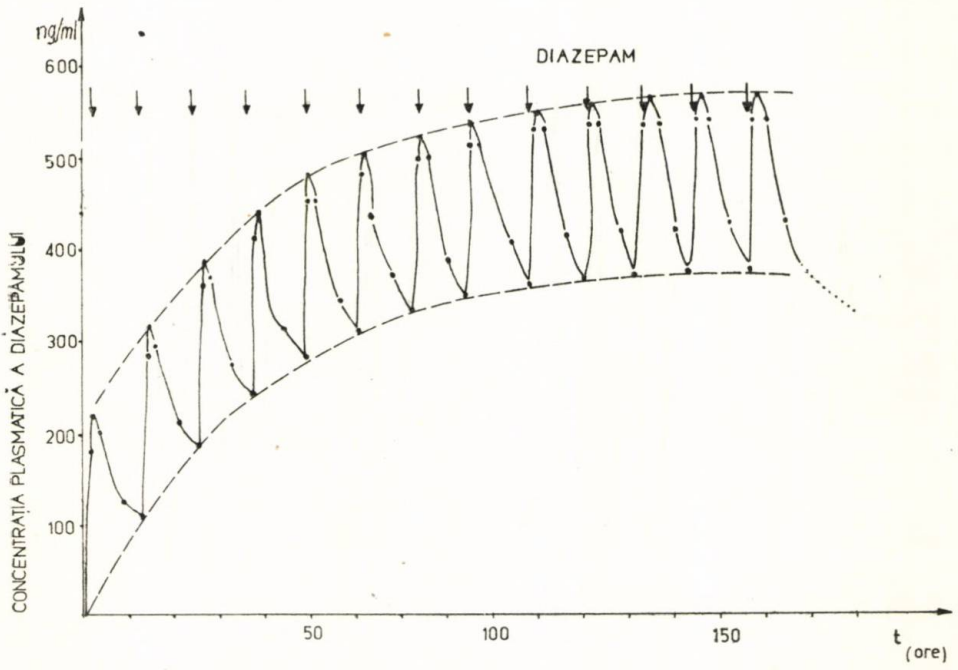


Fig. 1. — Profilul concentrațiilor medii plasmatice ale Diazepamului în funcție de timp, după administrarea de 10 mg diazepam zilnic, sub formă de comprimate Diazepam.

Curbele concentraţiilor medii ale diazepamului în platou după administrarea diazepamului sub formă de comprimate Valium şi sub forma celor 3 variante experimentale, cîte 10 mg la intervale de 24 de ore, sînt redate în figura 2. Curbele calculate corespund bine cu datele experimentale.

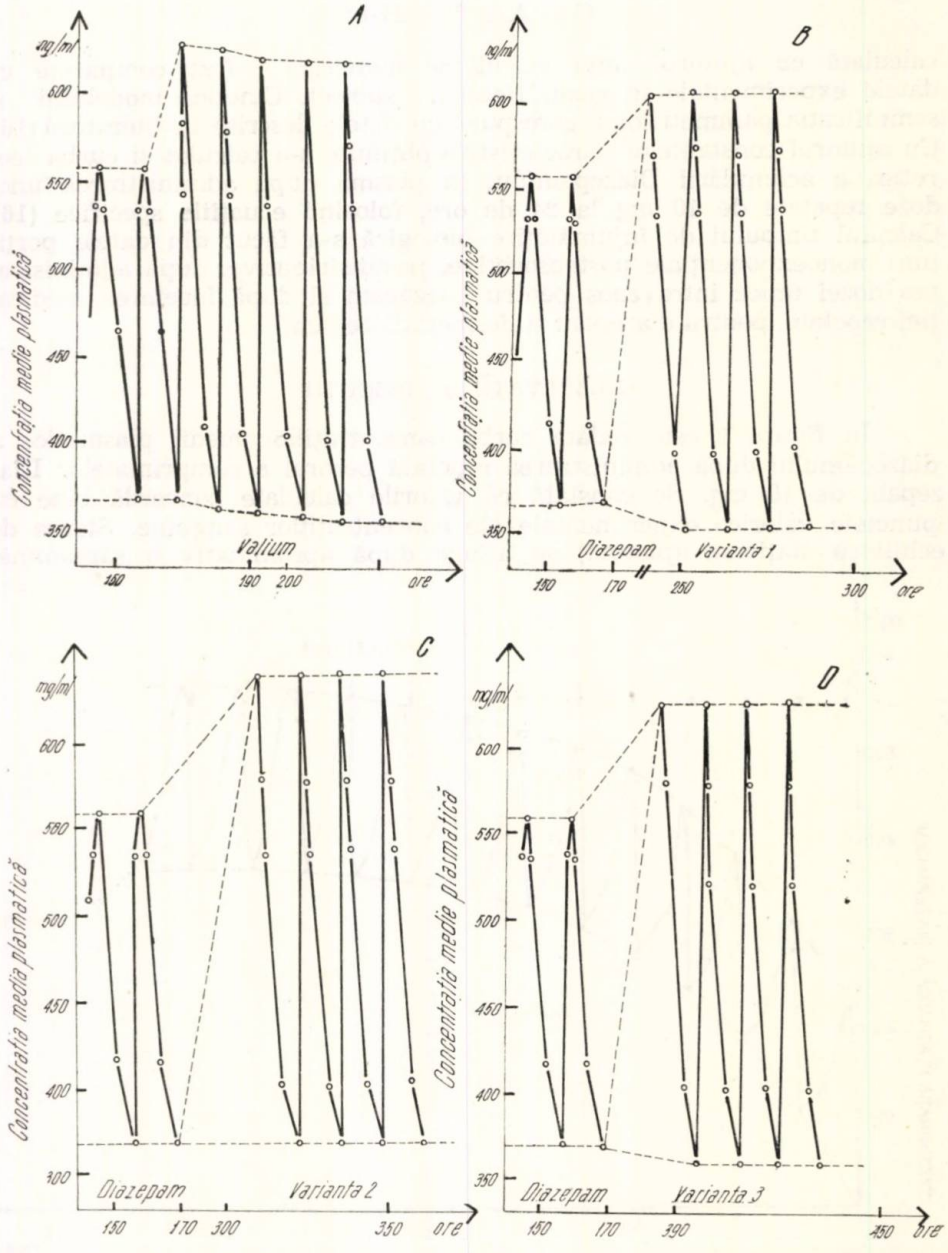


Fig. 2. — Profilul concentraţiilor medii plasmatice ale diazepamului în starea de echilibru staţionar (platou) după administrarea de 10 mg diazepam zilnic : *A* — sub formă de comprimate Valium (producător Hoffmann La Roche) ; *B, C, D* — sub formă de comprimate experimentale, variantele 1—3.

Concentrația plasmatică medie (C) în faza de stare staționară sau platou C_{ss}, este determinată de fracțiunea (F) absorbită din aceeași doză (D) administrată la un interval constant (τ) și de *clearance*-ul plasmatic (Cl) al substanței medicamentoase (17) :

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau^1}$$

Se constată că, în cazul administrării repetate a dozelor, nivelul platoului este într-o mare măsură dependent de *clearance*-ul plasmatic (18). În cazul administrării repetate a comprimatelor utilizate în acest studiu, concentrațiile medii maxime sînt de cca 1,5 ori mai mari decît concentrațiile medii minime în cazul platoului realizat cu sortimentul Diazepam, în timp ce, după administrarea sortimentului Valium și a celor trei variante experimentale, diferența menționată este de cca 2 ori mai mare. Media concentrațiilor minime și maxime în platou este între 375 și 550 ng/ml în cazul Diazepamului și între 350 și 650 ng/ml în cazul celorlalte sortimente utilizate.

Calculînd aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp, în platou, într-un interval de administrare (24 de ore), se obține o valoare care aproximează pe cea care se găsește după administrarea unei doze unice de la t = 0 la t = 00. Evaluînd pe această bază concentrația medie în platoul realizat cu Diazepam și cu celelalte sortimente experimentate, se constată valori cu aproximativ 20% mai mari în cazul comprimatelor Valium și a variantelor experimentale în comparație cu cele obținute cu Diazepam. Diferențele constatate sînt concordante și cu valorile biodisponibilității calculate după administrarea la voluntari a unor doze unice ale acestor sorturi de comprimate (15). Totuși, ținînd seama de indicele terapeutic mare al Diazepamului, aceste diferențe par să nu fie semnificative. În literatură s-a semnalat existența unei relații a nivelurilor serice ale diazepamului de minimum 400 ng/ml după o doză unică (19), dar acest lucru nu s-a confirmat în studii cu doze repetate (20—22).

În figura 3 este redată concentrația medie plasmatică în funcție de timp a diazepamului și a desmetildiazepamului după administrarea peroral repetată a comprimatelor experimentate, în doze de 10 mg la intervale de 24 de ore. Se constată că acumularea metabolitului continuă în primele zile după începerea medicației, concentrațiile plasmatice ale desmetildiazepamului fiind superioare în platou față de cele ale diazepamului. Raportul concentrațiilor medii în platou ale diazepamului față de cele ale desmetildiazepamului a fost de 0,8 ore. După încetarea medicației, scăderea concentrației metabolitului se face mai încet decît a diazepamului. Timpul de înjumătățire biologică calculat în această fază a fost cuprins între 32 și 64 de ore pentru diazepam și între 61 și 96 de ore pentru desmetildiazepam (fig. 4, fig. 5). Aceste date concordă în general cu cele din literatura de specialitate (7, 8, 9, 12). Valorile timpului de înjumătățire biologică a diazepamului constatate după administrarea cronică sînt mai mari decît cele stabilite după administrarea unei doze unice, cînd au fost cuprinse între 18 și 31 de ore. Acest fapt s-ar putea explica prin efectul metabolitului de micșorare a *clearance*-ului plasmatic al diazepamului, așa cum au sugerat unii autori (11). Deși acest fenomen ar putea să contribuie la o potențare a efectului farma-

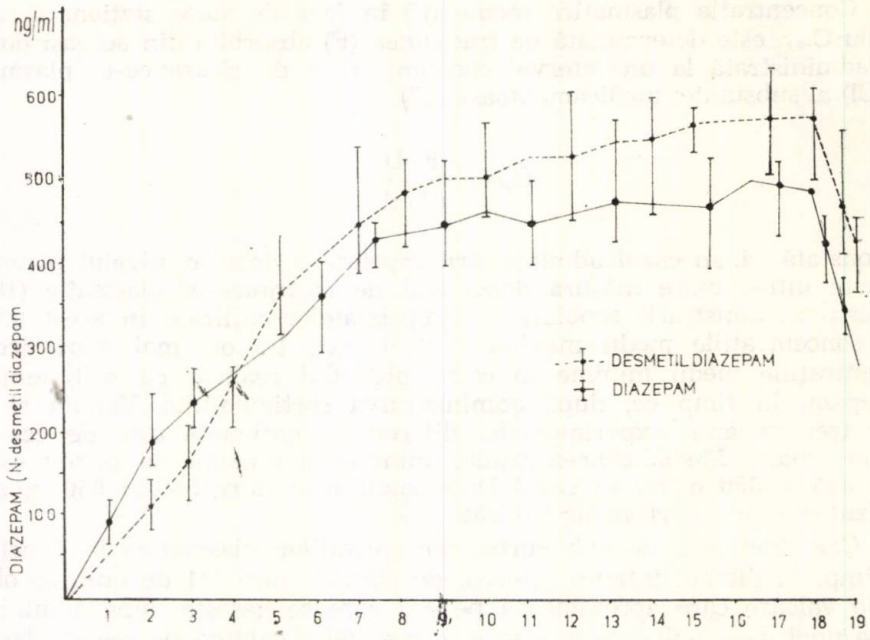


Fig. 3. — Profilul concentrațiilor medii plasmatice ale diazepamului și desmetildiazepamului după administrarea repetată peroral a 10 mg diazepam zilnic, sub formă de comprimate.

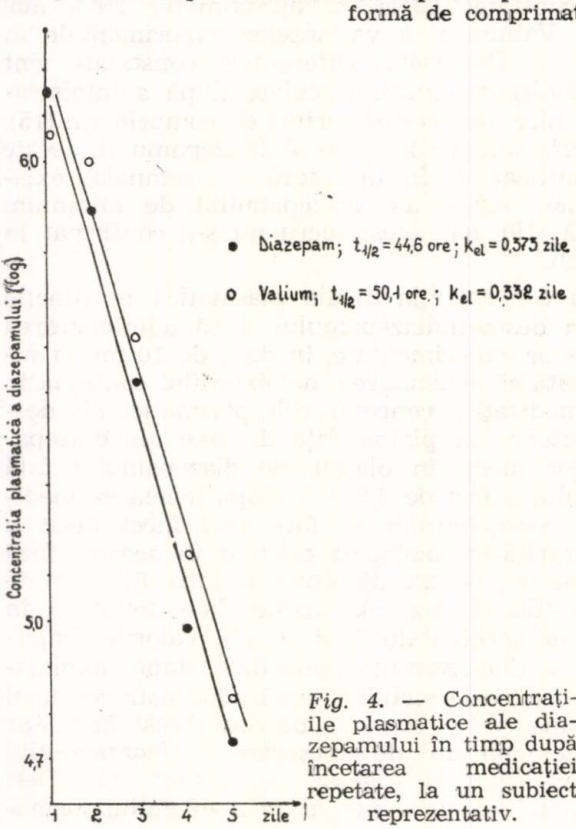


Fig. 4. — Concentrațiile plasmatice ale diazepamului în timp după încetarea medicației repetate, la un subiect reprezentativ.

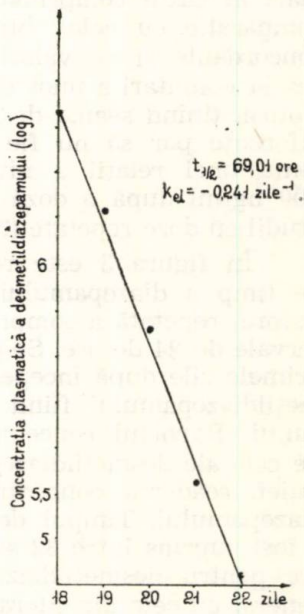


Fig. 5. — Concentrațiile plasmatice ale desmetildiazepamului în timp după încetarea medicației repetate cu diazepam, la un subiect reprezentativ.

cologic, se pare că rezultatele semnalate în literatură referitoare la efectul clinic după administrarea cronică a diazepamului nu îl confirmă. Cauza este pusă de unii autori pe seama fenomenului de autoinducţie enzimatică pe care diazepamul o poate produce (10, 23, 24), care determină o diminuare a nivelurilor plasmatice ale Diazepamului şi ale desmetildiazepamului în platou.

În concluzie, administrarea unor doze repetate de diazepam sub formă de comprimate la subiecţi umani a condus la realizarea unor concentraţii plasmatice în funcţie de timp, care pot fi descrise în termenii unui sistem farmacocinetic liniar, cu o cinetică de ordinul întîi. Evaluarea biodisponibilităţii sorturilor de comprimate experimentate arată că, deşi formulările produselor Valium şi ale celor trei variante experimentale de comprimate au condus la niveluri mai mari în platou, decît cele realizate cu Diazepam comprimate, diferenţele nu sînt semnificative. După administrarea repetată, nivelurile plasmatice ale desmetildiazepamului depăşesc pe cele ale diazepamului, iar metabolitul are un timp de eliminare mai lung decît substanţa medicamentoasă originară.

BIBLIOGRAFIE

1. RANDALL L. O., SCHECKEL C. L., BANZINGER R. F. — *Curr. Ther. Res.*, 1965, 7, 590—606.
2. SCHWARTZ M. A. şi colab. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1965, *149*, 423—435.
3. DE SILVA J. A. F., KOECHLIN B. A., BADER G. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, *55*, 692.
4. ZINGALES I. A. — *J. Chromatog.*, 1973, *75*, 55—78.
5. SCHREIBER E. C. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1970, *10*, 77.
6. DASHBERG H. H. şi colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *15*, 473—483.
7. BERLIN A. şi colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972, *13*, 733—744.
8. KAPLAN S. A., JACK M. L., ALEXANDER K., WEINFELD R. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1973, *62*, 1 789—1 976.
9. HILLESTAD L., HANSEN T., MELSOM H. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 485.
10. KANTO J., IISALO E., LEHTINEN V., SALMINEN J. — *Psychopharmacologia*, 1974, *36*, 123—131.
11. KLOTZ U., ANTONIN K. H., BIECK P. R. — *Eur. J. Chin. Pharmacol.*, 1976, *10*, 121—126.
12. ARNOLD E. — *Acta pharmacol, toxicol.*, 1975, *36*, 335—352.
13. EATMAN F. B. şi colab. — *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1977, *5*, 5, 481—495.
14. LEUCUŢA S. şi colab. — Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite sorturi de comprimate după administrarea unei doze unice la om, *Farmacia (Buc.)*, 1980, 3.
15. LEUCUŢA S. şi colab. — Îmbunătăţirea biodisponibilităţii comprimatelor cu diazepam, *Cluj. med.* (sub tipar).
16. PLA DELFINA M., DEL POZO A. O. — Manual de iniciación á la biofarmacia. Farmacocinetica aplicada, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
17. WAGNER J. G., NORTHAM J. I., ALWAY C. D., CARPENTER O. B. — *Nature*, 1965, *207*, 1 301—1 302.
18. WAGNER J. G. — *Drug Intell.*, 1976, *10*, 179—180.
19. HILLESTAD L., HANSEN T., MELSON H., DRIVENES A. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 479—484.
20. HANSEN T. — Saertrykk Medd. Norsk Farm. Selsk., 1977, *39*, 245—263.
21. MANDELLI M., TOGNONI G., GARATTINI S. — *Clin. Pharmacokin.*, 1978, *3*, 72—91.
22. TANSELLA M. şi colab. — *Pharmakopsychiatrie*, 1978.
23. HEUBEL F., FRANK R. — *Arzneim. Forsch.*, 1970, *20*, 1 706—1 708.
24. SELLMAN R., KANTO J., RAIJOLA E., PEKKORINEN A. — *Acta pharmacol. Toxicol.*, 1975, *37*, 345—351.

Articol intrat în redacţie la 16.XI.1979

Indicele de clasificare : 615.789—015

SUMMARY

S. Leucuța, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — THE PHARMACODYNAMICS AND BIODISPOSABILITY OF DIAZEPAM IN TABLETS WHIT DIFFERENT FORMULAS AFTER THE ADMINISTRATION OF REPEATED DOSES TO MAN

The profile of Diazepam plasma concentrations versus time after repeated per oral administration may be described in terms of a linear pharmacokinetic system, which makes it possible to ferosee the plateau concentrations of the pharmacokinetic constants obtained after the intravenous administration of a single Diazepam dose. The daily administration of 10 mg Diazepam gave stationary plasma concentrations (en plateau) after about 7 days treatment, and desmethyldiazepam, the principal metabolite, gave stationary plasma concentrations after 9—10 days. The mean minimal and maximum concentrations of Diazepam en plateau were of 360 and 600 ng/ml respectively. The biological half life, calculated from the curve of plasma concentrations after discontinuing the repeated treatment was 32 to 64 hours for Diazepam and 61 to 96 hours for desmethyldiazepam.

Study of the biodisposability of the two commercial products and three experimental variant tablets showed that whit Valium and the experimental tablets plasma levels are superior to those obtained with Diazepam, but the differences in the amount of biodisposability was not significant.

РЕЗЮМЕ

С. Леукуцэ, Р. Поп, Л. Фодоряну, А. Сырбу, Б. Бём—ФАРМАКОКИНЕТИКА И НЕСВЯЗАННОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ СОДЕРЖИМОЕ ДИАЗЕПАМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМУЛАХ ТАБЛЕТОК ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОВТОРНЫХ ДОЗ ЧЕЛОВЕКУ

Профиль плазматической концентрации Диазепама во времени после повторного назначения его доз человеку, может быть описан при помощи некоторых линейных фармакокинетических систем, что позволяет предусмотреть линейные фармакокинетические обычные концентрации после внутривенного введения разовой дозы Диазепама.

Введение ежедневно по 10 мг ежедневно Диазепама обусловило установление плазматических концентраций в стационарном состоянии — линейном — после 7 дней назначения, а введение диметил-Диазепама — главного метаболита — спустя 9—10 дней. Среднее значение минимальных и максимальных линейных концентраци для Диазепама было 360 — и соответственно 600 мг/мл. Период биологического уменшения наполовину, вычисленный согласно кривой плазматических концентраций после прекращения повторных впрыскиваний был от 32 до 64 часа — для Диазепама и от 61 до 96 часов — в отношении диметилдиазепама.

Исследование свободного биологического содержанимого в 2 промышленных категориях и в 3 экспериментальных вариантах таблеток позволило придти к выводу, согласно которому в таблетках Валиум и в экспериментальных таблетках плазматические уровни выше тех, которые были получены при применении препарата Диазепам, но однако, объемы биологического содержанимого оказываются незначительными.

Cercetări în seria tenilidenhidrazidelor. I. Sinteza şi studiul acţiunii farmacodinamice a unor tenilidenhidrazide ale acidului p-(fenil-sulfonil)-benzoic

Aurora Morait, Al. Mavrodin

Laboratorul de chimie organică, Facultatea de farmacie Bucureşti

REZUMAT *S-au sintetizat 12 noi compuşi din clasa tenilidenhidrazidelor acizilor p-(fenilsulfonil)-benzoic, p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic şi p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic.*

Asupra compuşilor s-au efectuat analize cantitative chimice (C, H, N, S), analize spectrale în infraroşu, iar pentru unii dintre aceştia s-a determinat şi comportarea termică (derivatograme). Pe baza rezultatelor s-au atribuit formulele moleculare.

S-au făcut testări asupra activităţii antibacteriene (acţiunea asupra bacilului Koch şi asupra diferitelor genuri de eubacterii). Pentru unii dintre compuşi s-a evidenţiat o activitate remarcabilă, cei mai mulţi prezentînd un spectru mai larg, mai ales pe germeni gram negativi.

Hydrazinum
Farmacodinamie

În cercetările întreprinse de noi pornind de la o serie de date din literatura de specialitate privind relaţia structură-activitate biologică (1, 2, 3, 4), am urmărit în continuarea unor lucrări conduse de Al. Mavrodin şi V. Zotta (5, 6, 7) să condensăm hidrazidele acizilor p-(fenilsulfonil)-benzoic, p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic şi p-(p' bromfenilsulfonil)-benzoic, cu α- şi β-tiofenaldehide ca atare sau conţinînd diferiţi substituenţi. Am avut în vedere şi interesul acordat acestui heterociclu, diferiţi cercetători sintetizînd o serie de substanţe active ce conţin în moleculă nucleul tiofenic : grupa sulfamidelor (8), vitaminelor (9), antibioticelor de sinteză (10), antihistaminicelor, agenţilor antibacterieni şi antifungici, antituberculoase (11) etc.

La obţinerea noilor compuşi am ţinut seama şi de faptul că, prin condensarea hidrazidei cu aldehide, se obţin produşi mai puţin toxici.

Prezentăm în fig. 1 formula generală a compuşilor sintetizaţi, care sînt fenilidenhidrazide ale acizilor p-(fenilsulfonil)-benzoic, p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic şi p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic.

Pentru sinteza acestora s-a folosit reacţia de condensare a aldehidelor tiofenice (2-tiofenaldehida, 5-clor şi respectiv 5-brom-2-tiofenalde-

hida şi 2,5-dibrom-3-tiofenaldehida) cu hidrazidele acizilor de mai sus, în mediu de etanol anhidru şi încălzire la reflux timp de 30—60 min., după schema generală prezentată în fig. 2.

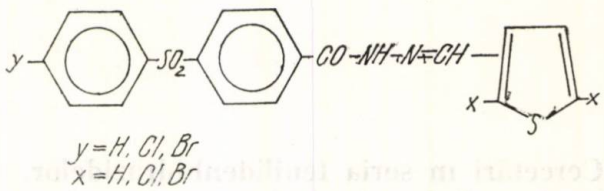


Fig. 1. — Formula generală a compuşilor sintetizaţi.

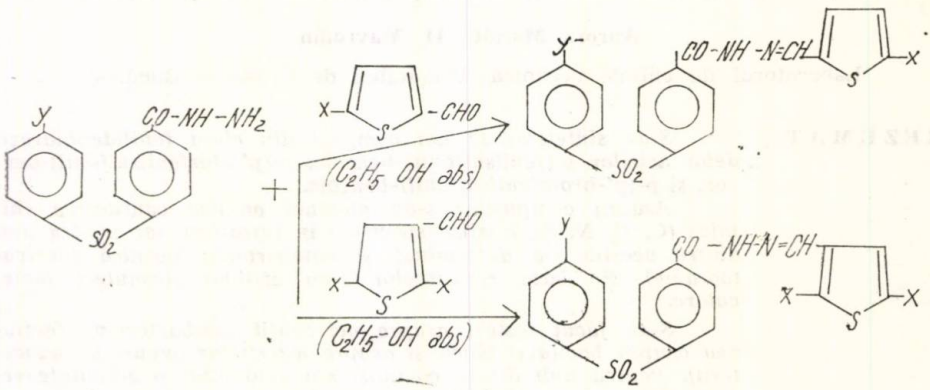


Fig. 2. — Schema de sinteză a noilor compuşi.

Folosind anumite materii prime s-au sintetizat aldehidele tiofenice şi hidrazidele acizilor, în unele cazuri modificînd tehnicile de lucru. Astfel, pentru sinteza aldehidelor tiofenice, reacţia de formilare s-a efectuat atît cu N-metilformanilida (12) în prezenţa oxiclorurei de fosfor, cît şi cu dimetilformamida (D.M.F.) (13), acest din urmă reactant prezentînd unele avantaje.

În tabelul I se prezintă compuşii sintetizaţi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *2-tenilidenhidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic*

La 1,10 g (0,004 mol) hidrazidă a acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic (A), dizolvate la cald în 50 ml etanol absolut, se adaugă 0,40 g (0,004 mol) 2-tiofenaldehidă. Amestecul obţinut se încălzeşte la reflux 30 min., după care, prin răcire, se depun cristale de culoare galbenă.

S-au obţinut 1,35 g produs solubil în acetonă, dioxan ; insolubil în apă, etanol, eter etilic, acid acetic.

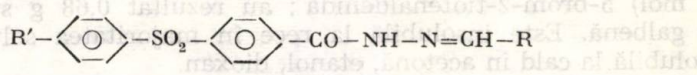
Ceilalţi compuşi s-au obţinut folosind aceeaşi tehnică de lucru ca la produsul I.

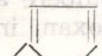
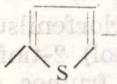
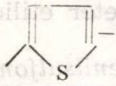
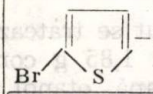
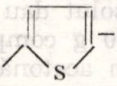
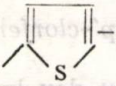
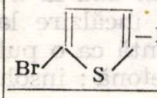
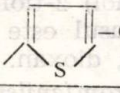
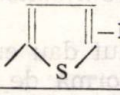
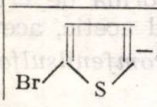
II. *5-clor-2-tenilidenhidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic*

Din 0,55 g (0,002 mol) compus A solubilizate în 25 ml etanol absolut şi 0,30 g (0,002 mol) 5-clor-2-tiofenaldehidă rezultă un produs sub forma unei pulberi cristaline de culoare galbenă. Este solubil la rece

Tabelul 1

Compușii noi sintetizați



Nr. compus	R'	R	P.t. și solvent cristalizare	Rd (%)	Formula și masa moleculară	Analiza cantitativă			
						C%	H%	N%	S%
I	H		205° acid acetic	91,6	$C_{18}H_{14}O_3N_2S_2$ 370,44	58,23	3,76	7,70	17,25
II	H		250° acid acetic	93,7	$C_{18}H_{13}O_3N_2S_2Cl$ 404,88	53,45	3,21	6,80	15,80
III	H		146° acetonă	75,5	$C_{18}H_{13}O_3N_2S_2Br$ 449,34	47,98	2,62	6,40	—
IV	H		164° etanol	76,9	$C_{18}H_{12}O_3N_2S_2Br_2$ 528,26	40,85	2,29	5,30	—
V	Cl		192° acid acetic	80	$C_{18}H_{13}O_3N_2S_2Cl$ 404,88	53,31	3,19	6,80	17,38
IV	Cl		237° acid acetic	84,5	$C_{18}H_{12}O_3N_2S_2Cl_2$ 439,34	49,13	2,71	5,92	13,18
VII	Cl		239° acid acetic	82,2	$C_{18}H_{12}O_3N_2S_2ClBr$ 483,79	44,68	2,53	5,92	—
VIII	Cl		193° cloroform	85,7	$C_{18}H_{11}O_3N_2S_2ClBr$ 562,70	38,50	2,05	5,85	11,15
IX	Br		223° dioxan	95,4	$C_{18}H_{13}O_3N_2S_2Br$ 449,34	48,30	2,85	6,44	—
X	Br		241° acid acetic	80,4	$C_{18}H_{12}O_3N_2S_2ClBr$ 483,79	44,82	2,71	5,92	13,18
XI	Br		244° acid acetic	86,5	$C_{18}H_{12}O_3N_2S_2Br_2$ 528,26	41,10	2,22	5,40	—
XII	Br		225° dioxan	88,1	$C_{18}H_{11}O_3N_2S_2Br_3$ 607,18	35,60	2,10	4,52	—

în acetonă, solubil la cald în etanol, benzen, acid acetic, dioxan. S-au obţinut 0,75 g.

III. *5-brom-2-tenilidenhidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic*

0,55 g (0,002 mol) compus A în 20 ml etanol absolut şi 0,38 g (0,002 mol) 5-brom-2-tiofenaldehidă ; au rezultat 0,68 g substanţă cristalină galbenă. Este insolubilă la rece în majoritatea solvenţilor organici, solubilă la cald în acetonă, etanol, dioxan.

IV. *2,5-dibrom-3-tenilidenhidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic*

Se dizolvă la cald 0,26 g (0,001 mol) compus A în 20 ml etanol absolut, se adaugă 0,27 g (0,001 mol) 2,5-dibrom-3-tiofenaldehidă. Prelucrînd amestecul în aceleaşi condiţii au rezultat 0,20 g pulbere amorfă, uşor gălbuie. Produsul este solubil la rece în acetonă, dioxan, insolubil în metanol, alcool benzilic.

V. *2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic*

Din 0,93 g (0,003 mol) hidrazidă a acidului p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic (B) în 50 ml etanol ebsolut şi 0,30 g (0,003 mol) 2-tiofenaldehidă s-au obţinut 0,96 g produs sub formă de cristale frumos colorate în galben. Este insolubil la rece în acetonă, cloroform, eter etilic şi solubil la cald în etanol, acid acetic.

VI. *5-clor-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic*

1,55 g (0,005 mol) compus B în 50 ml etanol absolut se tratează cu 0,75 g (0,005 mol) 5-clor-2-tiofenaldehidă. S-au obţinut 1,85 g compus cristalin de culoare galbenă. Este insolubil la rece în apă, etanol, eter etilic, cloroform şi solubil la cald în acetonă, acid acetic, dioxan.

VII. *5-brom-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-clorfenil sulfonil)-benzoic*

0,48 g (0,0015 mol) compus B în 15 ml etanol absolut dau la tratare cu 0,30 g (0,0015 mol) 5-brom-2-tiofenaldehidă, 0,60 g compus sub formă de cristale de culoare galbenă, solubile la rece în acetonă, iar la cald în acid acetic, dioxan.

VIII. *2,5-dibrom-3-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic*

0,31 g (0,001 mol) compus B în 20 ml etanol absolut dau la tratare cu 0,27 g (0,001 mol) 2,5-dibrom-3-tiodenaldehidă, prin încălzire la reflux timp de o oră, 0,48 g compus hidrazidonic. Se prezintă ca o pulbere cristalină de culoare albă, solubilă la rece în dioxan, acetonă ; insolubilă în cloroform, acid acetic.

IX. *2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic*

Din 0,52 g (0,0015 mol) hidrazidă a acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic (C) în 25 ml etanol absolut şi 0,15 g (0,0015 mol) 2-tiofenaldehidă au rezultat 0,62 g pulbere amorfă galbenă. Produsul este solubil în eter etilic, acetonă la rece şi insolubil în acid acetic, dioxan.

X. *5-clor-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic*

1,05 g (0,003 mol) compus C în 50 ml etanol absolut dau cu 0,45 g (0,003 mol) 5-clor-2-tiofenaldehidă, 1,15 g produs sub formă de cristale galben-verzui. Este solubil în eter etilic, insolubil în acid acetic, acetonă.

XI. *5-brom-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic*

1,05 g (0,003 mol) compus C în 50 ml etanol absolut s-au tratat cu 0,57 g (0,003 mol) 5-brom-2-tiofenaldehidă. S-au obținut 1,35 g compus galben cristalin, solubil în acetonă la rece ; insolubil în acid acetic, cloroform.

XII. *2,5-dibrom-3-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic*

0,35 g (0,001 mol) compus C în 20 ml etanol absolut dau cu 0,27 g (0,001 mol) 2,5-dibrom-3-tiofenaldehidă, 0,52 g derivat hidrazidic. Se prezintă sub forma unei pulberi amorfe gălbui ; solubil în eter etilic, acetonă și insolubil în etanol, dioxan.

Produșii noi obținuți, în număr de 12 (14), izolați și purificați, au fost analizați chimic (tabelul I), spectral (tabelul II), făcîndu-se atribuirile principalelor benzi. În figura 3 se prezintă spectrul I.R. al compusului II.

Tabelul II

Atribuirile benzilor de absorbție în I.R. ale noilor compuși sintetizați

Gruparea sau legătura	Atribuiri	Compuși						
		I	II	VI	VII	IX	X	XI
$-SO_2-$	ν1 vibr. sim.	1 163	1 162	1 165	1 160	1 168	1 165	1 160
	ν3 vibr. antisim.	1 330	1 328	1 320	1 326	1 330	1 310	1 325
	ν2 virbr. deferm.	508	508	504	510	514	504	507
CO—NH— C=O	Amidă I (vibr. valență)	1 665	1 662	1 660	1 660	1 680	1 660	1 661
CO—NH— N—H	,, II (vibr. deform.)	1 582	1 525	1 590	1 570	1 580	1 594	1 580
CO—NH— —C—N	,, III	1 405	1 405	1 405	1 404	1 402	1 397	1 404
CO—NH— O=C—N	,, IV	1 297	1 296	1 290	1 288	1 280	1 290	1 287
CO—NH— O=C—N	,, VI	605	605	626	623	618	630	617
N—N		1 110	1 108	1 112	1 110	1 112	1 110	1 108
Nucleu tiofenic	γinel	1 372	1 360	1 360	1 360	1 372	1 360	1 358
Nucleu tiofenic	βC—H	1 298	1 292	1 290	1 288	1 280	1 290	1 288
Nucleu tiofenic	pulsație inel	834	833	830	826	830	830	822
C—X C—Cl			735	735			619	
C—X C—Br					578	578		

Fig. 3. — Spectrul I.R. al compusului II.

DETERMINAREA COMPORTĂRII TERMICE

Pentru cunoașterea comportării într-un interval termic a substanțelor noi sintetizate s-au determinat derivatogramele : curba de termoliză (TG), derivata acesteia (DTG) și curba termodiferențială (ATD), la un derivatograf F. Paulik—J. Paulik, L. Erdey MOM-Budapesta. S-a lucrat în cuptoare cu atmosferă de aer, folosind creuzete de Pt, adînci.

Dintre substanţele cercetate, una conţine ciclul tiofenic nesubstituit (IX) şi alte trei substituit cu clor (X) sau brom (VII, XI) în poziţia 2, iar unul din nucleele aromatice conţine clor (VII) sau brom (IX, X, XI).

Analizînd derivatele acestor substanţe se constată că sînt stabile pînă la temperatura de 200—250°. În figura 4 se prezintă derivatograma compusului VII şi interpretarea cu observaţii de ansamblu.

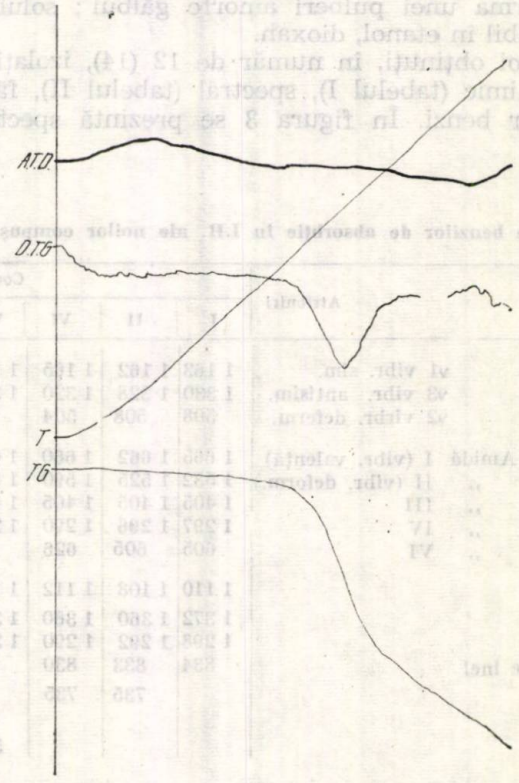


Fig. 4. — Derivatograma compusului VII.

Compusul VII, 5-brom-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p′-clor-fenilsulfonil)-benzoic, îşi menţine masa invariabilă pînă la temperatura de aproximativ 220°, după care se produce o modificare cu absorbţie de căldură, cînd are loc un proces endoterm, începînd cu 240° (produsul se topeşte).

Peste 290° se produce o variaţie accentuată a masei cu un maximum la 360°, însoţită de procese exoterme şi endoterme (are loc descompunerea produsului).

Compusul IX, 2-tenilidenhidrazida acidului p-(p′-bromfenil-sulfonil)-benzoic, are un comportament similar cu cel al compusului VII ; prezintă un palier orizontal în curba de termoliză pînă la 290°, cînd masa începe să varieze, la început lent şi apoi brusc, cu un maximum la 350°, corespunzător unui proces exoterm. Variaţia masei se produce iniţial endoterm.

La aproximativ 223° are loc un proces endoterm, fără variație de masă (topirea substanței). Masa variază pînă la 530°, temperatură la care s-a făcut înregistrarea.

Compusul X, 5-clor-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic, are un comportament similar cu cel al compusului VII, respectiv curba de termoliză prezintă un palier orizontal pînă la aproximativ 270°.

La 241° are loc procesul de topire, endoterm, fără variație de masă, iar la 285° începe o variație întîi lentă a masei și apoi bruscă, cu un maximum la 342°, cînd procesul este exoterm ; are loc descompunerea, care continuă pînă la 570°.

Compusul XI, 5-brom-2-tenilidenhidrazida acidului p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic, are o masă constantă pînă la 130° ; se produce apoi o variație ușoară a masei pînă la 150°, cînd intră din nou într-un palier orizontal pînă la 275°, după care se produce o puternică variație a masei.

La temperatura de 245°, un proces endoterm, fără variație de masă, marchează temperatura de topire.

Testarea activității antimicrobiene *

Avînd în vedere analogiile cu unele substanțe cu structură apropiată, pentru compușii noi sintetizați s-a determinat acțiunea *in vitro* asupra unor germeni patogeni *(Mycebacterium tuberculosis* var. *hominis H_{37} Rv. Staphilococus aureus, Escherichia coli, Shigella flexneri* tip 3 a, *Shigella dysenteriae* tip 1, *Shigella sonnei S, Shigella boydi* tip 1, *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella Panama, Proteus morgani).*

Pentru testări s-au folosit substanțele dizolvate în propilenglicol sau dimetilsulfoxid, utilizîndu-se mai multe diluții. Pentru fiecare dintre acestea s-au efectuat cîte trei probe de testare.

Determinările s-au făcut comparativ cu un martor de creștere (mediul Sauton) și „martori solvenți". S-a folosit metoda inhibiției vălului în mediu lichid, pentru determinarea activității asupra bacilului Koch și metoda difuzimetrică pe geloză, folosind mediul Chabert pentru testarea activității antibacteriene față de eubacterii.

Activitatea antibacteriană asupra bacilului Koch s-a experimentat pe două substanțe (II și IV). Substanța IV (2,5-dibrom-3-tenilidenhidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic) inhibă parțial dezvoltarea bacilului Koch la concentrații de 25 μg/ml, iar compusul II [5-clor-2-tenilidenhidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic] prezintă o acțiune antimicobacteriană discutabilă chiar la concentrații 100 μg/ml, concentrație care corespunde diluției de propilenglicol 1/30, la care se semnalează și o acțiune proprie a solventului.

Rezultatele obținute în determinările acțiunii compușilor II, III, IV, V, VII, IX, X asupra diferitelor specii de eubacterii ne-au condus la următoarele concluzii :

— Substanțele testate prezintă o activitate antibacteriană evidentă, remarcîndu-se compușii II, III și X. Cei mai mulți dintre compușii studiați prezintă un spectru mai larg, acționînd mai ales pe germeni gram negativi.

---

* Aceste cercetări au fost executate cu prețioasa colaborare a prof. dr. Georgescu-Mărășel și dr. M. Mateescu, cărora le aducem vii mulțumiri.

— Compușii II și IV prezintă o acțiune asupra stafilococului auriu, fiind probabilă și o acțiune asupra altor coci pozitivi.

— Compusul X manifestă o acțiune foarte pronunțată asupra bacteriei *Shigella flexneri*, de asemenea și compusul IV.

— Asupra bacteriilor *Shigella boydii* și *typhii*, compușii II și III prezintă o activitate evidentă. Compușii II și VI au și activitate asupra bacteriei *Escherichia coli*, iar compusul VII este activ asupra speciei *Proteus morgani*.

CONCLUZII

S-au sintetizat 12 noi compuși din clasa tenilidenhidrazidelor acizilor p-(fenilsulfonil)-benzoic, p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoic, p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoic.

Toți acești compuși conțin în molecula lor centri biologic activi, reprezentați prin nucleul difenilsulfonei, gruparea hidrazidică și nucleul tiofenic.

Pentru fiecare din compușii sintetizați s-au executat analizele cantitative chimice (C, H, N, S), s-au determinat spectre I.R. și, pe baza datelor furnizate de aceste analize, s-au atribuit formulele.

Pentru unii dintre produși s-a determinat comportarea termică (derivatogramele), toți produșii fiind stabili termic pînă la aproximativ 250°. Datele furnizate de analiza termică au verificat și temperaturile de topire ale compușilor sintetizați, determinate prin alte metode.

S-au efectuat determinări ale activității antibacteriene constatîndu-se pentru toți o activitate pe mai mulți germeni patogeni, iar la unii dintre aceștia fiind evidențiată o acțiune remarcabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. CAVALLINI G., MASSARANI E. — *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, 1, 365.
2. PERKOW W. — *Arz. Forsch.*, 1962, 12, 151, 1 185.
3. LIPP N., DALLACKER F. — *Arz. Forsch.*, 1958, 4, 165.
4. CAVALLERI B., BELLASIO E., GALLE G. G., TESTA E. — *Farmaco., Ed. sci.*, 1968, 12, 1 127.
5. MAVRODIN AL., ZOTTA V., STOENESCU-VIOREL M., OȚELEANU D. — *Pharm. Zentrally*, 1957, 10, 509.
6. MAVRODIN AL., DEMETRESCU C., CHIRIȚĂ C. — *Rev. roum. Chim.*, 1965, 10, 1 025.
7. ZOTTA V., MORAIT AURORA, MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, 11, 657.
8. LEW H. Y., NELLER C. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 5 715.
9. ZECHMEISTER L., SEASE J. W. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 273.
10. DANN O., DISTLER H. — *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1951, 84, 423.
11. BUU-HEÏ NG. PH., HOANG NG., LAVIT D. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 4 590.
12. KING W. J., NORD F. — *J. Org. Chem.*, 1949, 13, 639.
13. WESTON A. W. — C.A., 1959, 53, 8 163 b.
14. MORAIT A., MAVRODIN AL. — Brevet R.S.R. 71 755/19.07.1979.

Articol intrat în redacție la 23.X.1979

Indicele de clasificare : 615.724.8—015

SUMMARY

Aurora Morait, Al. Mavrodin — INVESTIGATIONS OF THE TENYLIDENHYDRAZIDE SERIES. I. SYNTHESIS AND STUDY OF THE PHARMACODYNAMIC ACTION OF SOME P-(PHENYL-SULFONYL)-BENZOIC ACID TENYLIDENHYDRAZIDES

The authors synthesized twelve new compounds of the tenylidenhydrazide class of p-(phenylsulfonyl)-benzoic, p-(p'-(chlorphenylsulfonyl)-benzoic and p-(p'--bromphenylsulfonyl)-benzoic acids.

Quantitative chemical analyses (C, H, N, S) and spectral analyses in infrared light were performed, and for some of the compounds the thermal behaviour (derivatogram) was also determined. The molecular formulas were established on the basis of the results obtained.

The antibacterial activity of the compounds was tested, especially against Koch bacillus and different Eubacteria genera. Some of the compounds proved to have a remarkable activity, most presenting a wide spectrum particularly against Gram-negative bacteria.

РЕЗЮМЕ

Аурора Мораит, А. Мавродин — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА ТЕНИЛДЕНГИДРАЗИДОВ. СООБЩЕНИЕ I. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ФЕНИЛДЕГИДРАЗИДОВ Р-(ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ.

Авторы синтезировали 12 новых производных класса фенилдегидразидов (фенил сульфанил)-р бензойной кислоты, р-(р-'(хлорфенилсульфамил)-бензойной и р-(р'-бромфенилсульфонил)-бензойной кислоты.

Были осуществлены опыты количественного химического анализа — C,H, N, S, спектрального анализа в инфракрасном спектре, а у некоторых из них были определены их термические свойства (дериватограммы). На основании полученных результатов были установлены соответствующие молекулярные формы.

Производились тестирования антибактериальной деятельности, действие на палочку Коха и на различные роды суббактерий.

В отношении некоторых производных была обнаружена их значительная активность; у большинства было отмечено наличие более широкого спектра, в особенности в отношении грамотрицательных возбудителей.

REFERATE

CONSUMUL DE MEDICAMENTE ŞI LEZAREA ESOFAGULUI, **W. H. M. Merkus,** Pharm. intern., 1980, 1, 4, III.

În trecut, ingerarea de substanţe corosiv-caustice era recunoscută ca singura posibilitate de lezare a esofagului. Un număr de cazuri au atras atenţia că ingerarea unor medicamente poate afecta esofagul, mai ales dacă sînt înghiţite fără o cantitate suficientă de apă, sau în general înainte de culcare. Dintre cazuri s-a descris dizolvarea în esofag a tetraciclinei şi în special a capsulelor de doxiciclină; pH-ul soluţiei acesteia în apă este de circa 1 şi întîrzierea capsulei în esofag conduce la lezarea acestuia. Moi pot produce lezări capsulele de clindamicină. Lezarea epitelială este produsă şi de tablete de clorură de potasiu. Simptoame esofagiene au fost produse de preparatul fenil-butazonă-predinson sau iritaţie esofagiană cauzată de fluoruracil. Mai ridică unele probleme cloralhidratul, din cauza gustului neplăcut şi a iritaţiei locale a esofagului şi stomacului. Lezări au mai fost produse de bromura de emeproniu, dar simptoamele dispar după suspendarea medicamentului.

Mecanismul lezării esofagului este puţin cunoscut, dar s-a căutat o explicaţie pentru fiecare medicament Orice formă de obstrucţie esofagiană şi de tulburare a motilităţii predispune la lezare, mai ales că unele medicamente au tendinţa de a se lipi pe suprafaţa epiteliului. Autorul recomandă ca următoarele medicamente, tablete sau capsule, să se ia cu apă şi în poziţie verticală a consumatorului : acid salicilic, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacin, toate tetraciclinele (în special doxiciclina), bromura de emproniu, cloralhidratul şi clorura de potasiu.

I. Popa

LEGĂTURA PROTEICĂ A MEDICAMENTELOR, **J. P. Tillement, Edith. Albengres, S. Urien,** Pharm. intern., 1980, I, 3, 64.

Legarea unui medicament la proteină este în general reversibilă şi urmează legea acţiunii maselor. Ea este obişnuit studiată prin metoda clasică a dializei de echilibru, care permite determinarea parametrilor combinaţiei medicament-proteină. Obişnuit, medicamentele au greutate moleculară mică (100—300), şi sub formă liposolubilă, neionizată, trec membranele. Cînd combinaţia medicament-proteină este prea mare, aceasta nu mai are o rată de difuziune însemnată şi poate fi considerată ca nedifuzabilă ; numai forma liberă difuzează şi este activă. Dacă capacitatea de legare a ţesutului este mai mare decît cea a plasmei, se va găsi mai multă formă legată în ţesut decît în plasmă, alteori plasma leagă mai mult medicament decît ţesutul. Medicamentele cu caracter slab acid pKa 4, complet ionizate la pH plasmei se leagă numai de albumină. Manifestă aceste caracteristici anticoagulantele orale, clofibratul, antiinflamatorii nesteroidici, unele antibiotice şi într-o măsură mai mică diazoxidul. În alte cazuri, legarea la ţesuturi este mai mare faţă de plasmă ; pentru astfel de medicamente s-a observat o curbă descrescîndă a multicompartimentului plasmatic. Multe dintre aceste medicamente sînt baze slabe, aproape neionizate la pH plasmei şi se leagă nu numai de albumină, dar şi de a_1-glicoproteină şi uneori de lipoproteine. Propranolul se găseşte mai mult în plasmă ; legarea lui în ficat este cea mai mare şi este asociată cu hidroxilarea medicamentului. Metotrexatul pare să fie distribuit după principii similare şi are o mare afinitate pentru dihidrofolatreductază, iar prezenţa în ţesuturi poate fi considerată proporţională cu cea a enzimei.

Legătura proteică afectează distribuirea medicamentului, însă nu poate, ea însăşi, să guverneze comportarea farmacocinetică a unui medicament, deoarece intervine şi metabolizarea lui.

I. Popa

Cercetări asupra flavonoidelor din unele specii de fumaria

B. Oláh, M. Tămaş, A. Radu

Farmacia nr. 51, Oradea şi Disciplina de botanică farmaceutică. I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *La trei specii de* Fumaria (Papaveraceae) : F.rostellata Knaf., F.vaillantii Lois, F.schleicheri Soy.-Will., *s-a identificat rutozid şi cvercetol-monoglucozid prin analiza cromatografică. În urma hidrolizei acide a glicozidelor flavonice au fost puşi în evidenţă cromatografic agliconii cvercetol şi kempferol, glucidele arabinoza, glucoza şi rhamnoza.*

S-au găsit următorii acizi fenolici : acid cafeic, acid clorogenic şi acid ferulic.

Plante

În compoziţia chimică a fumariţei — *Fumaria (Papaveraceae),* pe lîngă alcaloizi (4, 5, 7, 8, 9), literatura citează şi flavone, acizi fenolici, compuşi minerali, cărora li se datoreşte şi acţiunea terapeutică. Torck (11), Massa (5) şi Susplugas (9) au identificat glicozidele cvercetolului şi kempferolului, precum şi unii acizi fenolici la *F.officinalis.* Avînd în vedere importanţa flavonelor din punct de vedere terapeutic şi chemotaxonomic (10), am urmărit aceşti compuşi la speciile *F.rostellata Knaf., Fl.vaillantii Lois., F.Schleicheri Soy.-Will.,* identificate în judeţul Bihor.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul vegetal a fost recoltat în plină înflorire, lîngă Oradea, uscat la temperatura ambiantă şi măcinat. Am efectuat reacţiile de identificare cu ajutorul clorurii de aluminiu pe o infuzie apoasă, obţinînd coloraţia specifică pentru flavone (1,2, 6). Avînd în vedere viteza cu care se petrece hidroliza glicozidelor flavonice în timpul extragerii şi sub influenţa căldurii, am căutat o metodă mai blîndă de extragere. Am făcut o extragere prin digestie la 60°C cu un amestec metanol-apă 8:2 (5, 9). Soluţia extractivă astfel obţinută a fost supusă pentru început analizei cromatografice pe hîrtie MN 261, folosind solvent acid acetic 15%, apoi pe strat subţire de poliamid Merck 11, folosind solvent apă-etanol-metil etil cetonă-acetil acetonă (9:3:3:1). Identificarea glicozidelor flavonice se face la lumina U.V. faţă de substanţa de referinţă, obţinînd spoturi brune pentru rutozid (Rf = 0,58) şi cvercetol-3-monoglucozid (Rf = 0,24) fig. 1).

Aceşti doi heterozizi se găsesc şi înainte de înflorire, la toate trei speciile de *Fumaria* studiate.

Hidroliza glicozidelor flavonice. Prin hidroliza acidă a glicozidelor flavonice se obţin agliconi şi glucide, componenţi care pot fi supuşi analizei cromatografice (3). Hidroliza se efectuează cu acid clorhidric 2N prin fierbere 40 min. pe baia de apă. Agliconii se separă cu eter etilic în pîlnie de separare. Eterul se evaporă, reziduul se reia cu metanol,

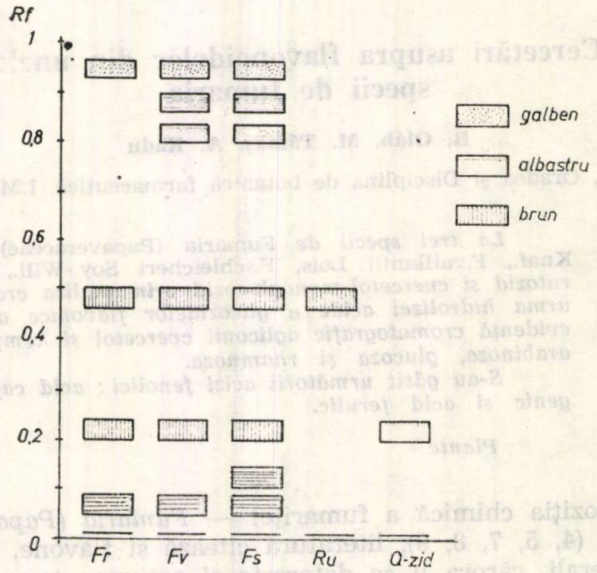


Fig. 1. — Cromatografia în strat subţire de poliamid 11 Merck. Solvent apă-etanol metil etil cetonă-acetil cetonă 9:3:3:1.
Fr = *F.rostellata*, *Fv* = *F.vaillantii*, *Fs* = *F.schleicheri*, *Ru* = rutozid, *Q—zid* = cvercetol-3-monoglucozid.

din soluţia metanolică se aplică pe hîrtie cromatografică MN 261, folosind ca solvent butanol-acid acetic-apă (4:1:5), apoi pe hîrtie Whatman nr. 1, în sistem Forestal. Au fost identificate astfel cvercetolul şi kempferolul, avînd spoturi de fluorescenţă galbenă în lumina U.v. cu Rf = 0,50, respectiv 0,63.

După extragerea eterică a agliconilor, din reziduul apos, se identifică glucidele pe strat subţire de poliamid, solvent metanol-acid acetic-apă 90:5:5, după relevare cu soluţie alcalină de permanganat de potasiu avînd spoturi galbene. Am identificat astfel arabinoza, glucoza şi rhamnoza (Rf = 0,68, Rf = 0,74 şi Rf = 0,92) la toate cel trei specii de *Fumaria* studiate.

Acizi fenolici. După evaporarea extractului metanol-apă (80:20) am reluat reziduul cu apă, din care am extras acizii fenolici cu eter etilic. Pentru identificarea lor am folosit cromatografia pe strat subţire de silicagel şi pe hîrtie. Pe strat subţire de silicagel, solvent butanol-acid acetic apă (4:1:5), se obţin spoturi bine delimitate cu fluorescenţă albastră în U.V. cu valori Rf = 0,92 (acid cafeic), Rf = 0,64 (acid clorogenic), Rf = 0,98 (acid ferulic), faţă de substanţe de referinţă.

CONCLUZII

1. Din speciile *F.rostellata, F.vaillantii, F. schleicheri* răspîndite în zona județului Bihor am identificat prin analiză cromatografică rutozidul și cvercetol-monoglucozidul.

2. Prin hidroliza acidă a glicozidelor flavonice au fost puși în evidență agliconii cvarcetolul și kempherolul, tot cromatografic.

3. S-au mai identificat acizi fenolici : cafeic, clorogenic și feluric la toate speciile.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea română, td. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965, p. 280, 287.
2. GOINA T. si colab. — Farmacognozie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967, p. 192.
3. JAY M. — Thèse, Faculté de Science Universitaire de Lyon, 1969, p. 34.
4. MANSKE R. H. F., — *Canada J. Res.*, 1938, 16 B, 4 386 ; conf. C. A., 1939, 33, 3 524.
5. MASSA V., SUSPLUGAS P., ANELLI A. — *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 1971, *31*, 3, p. 233—236.
6. NENIȚESCU C. D. — Chimie organică, ed a 6-a, vol. II, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.
7. OLAH B. — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.
8. RADU A., TĂMAȘ M., OLAH B. — Farmacia (Buc.), 1979, *26*, 1, 1—4.
9. SUSPLUGAS P. — La Fumeterre officinale drogue industrielle, teză, Faculté de pharmacie de Montpellier, 1971.
10. TĂMAȘ M. — *Rev. roum. Biochem.*, 1972, 9, 255.
11. TOROCK M., PINKAS M., BEZANGER M., BEAUQUESNE L. — *Ann. Pharm. franç.*, 1971, *29*, 12, 591—596.

Articol intrat în redacție la 25.X.1979

Indicele de clasificare : 615.32 Fumaria

SUMMARY

B. Olah, M. Tămaș, A. Radu — STUDY OF FLAVIONOIS IN SOME *FUMARIA* SPECIES

Rutozide and quercitol-monoglucozide were identified by chromatographic analisis in three Fumaria (Papaveraceae) species : *F.rostellata* Knaf, *F.Vaillantii* Lois and *F. schleicheri* Soy-Will. Following acid hydrolisis of flavonic glycosides chromatography furnished evidence of aglycons quercitol and kempferol, and arabinose, glucose and rhamnose glucides.

The following phenolic acids were found : caffeic acid, chlorogenic acid and ferrulic acid.

РЕЗЮМЕ

Б. Олах, М. Тэмаш, А. Раду — ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНИДОВ В НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ФУМАРИЯ

В 3 видах Фумария — папаверация: *F. rostellata Knaf, F. Vaillantii Lois* и *F. schleicheri Soy-Will* были обнаружены рутозид и кверцетол-моноглюкозид с применением хроматографического анализа.

После кислого гидролиза флавоновых глюкозидов были при помощи хроматографического метода были обнаружены: кварцетол и кемферол, глюциды арабинозы, глюкоза и рамноза.

Были обнаружены следующие феноловые кислоты: кофеиновая кислота, хлорогеновая кислота и форулиновая кислота.

REFERAT

MEDICAMENTELE ŞI SIGURANŢA CIRCULAŢIEI RUTIERE, **C. J. Estler,** Pharm. intern., 1980, I, 3, 54—57.

S-a stabilit pe baza unei statistici că 10% din accidentele rutiere (din 10 000 de cazuri) s-au datorat consumului de medicamente în cursul celor 24 de ore anterioare accidentului. Ele tulbură vigilenţa, atenţia, percepţia vizuală sau auditivă, interferînd cu abilitatea de a conduce. Dintre medicamente, autorul semnalează derivaţii barbiturici, ketamina (tulbură comportarea psihomotorie), bromuri ; tranchilizante (modifică comportarea emoţională şi afectivă, reduc vigilenţa şi reactivitatea) ; meprobamatul şi benzodiazepinele pot tulbura performanţa de conducere. Neurolepticele produc depresiune centrală ; apar efectele secundare, ca : hipotensiune, disfuncţie motorie extrapiradimală sau tulburare vizuală datorită efectelor anticolinergige. Dintre anticonvulsivante sînt menţionate : primidona, diazepamul şi oxazolidindionele ; fenitoina poate produce necoordonare motorie, cu ataxie şi vedere tulbure. Antihistaminele produc depresiune centrală. Relaxanţii musculari cu acţiune centrală au proprietăţi sedative, care apar şi la doze uzuale, mai ales la acei agenţi care chimic sînt înrudiţi cu metrobamatul şi benzodiazepinele ; aceştia modifică coordonarea motorie şi reduc reactivitatea. Analgezicele derivate de la morfină au proprietăţi deprimante centrale şi, în multe cazuri, asocierea lor cu cafeina nu este de dorit. Amfetaminele şi derivaţii de metilxantină dau rezultate la indivizii obosiţi, însă la doze mari pot produce nelinişte şi agitaţie ; amfetaminele tind spre o supraestimare a capacităţii fizice şi mintale. Alte medicamente reduc tonusul simpatic, producînd depresiune centrală (rezerpina, metildopa, clonidina, propranolol). În general, antihipertensivele tulbură capacitatea de conducere prin reacţii ortostatice. În cazul antidiabeticelor, hipoglicemia poate reduce aportul de energie la creier (reducerea circulaţiei sanguine cerebrale) şi produce tulburarea mintală acută. Afectarea percepţiei vizuale este produsă de medicamente cu acţiune midriatică (atropină, scopolamină, homatropină) sau miotică (pilocarpină, fizostagmină) : acestea din urmă deranjează acomodarea ochiului şi adaptarea la întuneric. Îngustarea cîmpului vizual este produsă de doze mari de chinină sau salicilaţi. Tulburarea vederii colorate se datoreşte digitalei şi etambutolului. Tratamentul cu antibiotice aminoglicozidice conduc la slăbirea auzului.

I. Popa

Cinetica hidrolizei nitrazepamului în suc gastric artificial

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, St. Moisescu, Maria Orlea

Laboratorul de chimie fizică şi coloidală, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-a studiat spectrul în U.V. reacţia de hidroliză a nitrazepamului la 37°C, într-un suc gastric artificial cu pH = 1,25. S-a constatat că această reacţie decurge după o cinetică de ordinul I, constanta de viteză avînd valoarea de $6{,}19{,}10^{-3}$ $min.^{-1}$, iar timpul de înjumătăţire este de aproximativ 111 min.*

S-a urmărit influenţa pH, a tăriei ionice şi a naturii ionilor constituienţi ai sucului gastric artificial asupra vitezei reacţiei de hidroliză.

Din datele privind cinetica reacţiei de hidroliză în condiţiile menţionate rezultă că, în urma administrării orale a nitrazepamului, însăşi aciditatea gastrică produce o inactivare parţială a medicamentului în perioada stagnării la acest nivel.

Medicamente
Suc gastric

Într-o notă anterioară (1) am prezentat rezultatele cercetărilor noastre privind stabilitatea nitrazepamului în soluţii apoase cu valori ale pH = 2 ; 8,5 ; 7,4 şi 6, corespunzătoare sucului gastric, sucului intestinal, sîngelui şi respectiv urinei, la 37°C. Am constatat că substanţa este practic stabilă timp de două ore în sisteme tampon cu pH = 8,5 ; 7,4 şi 6 şi suferă un proces de hidroliză la pH = 2.

Produsul principal de hidroliză este 2-amino-5-nitrobenzofenona, format în urma reacţiei prezentată în fig. 1, (2—4).

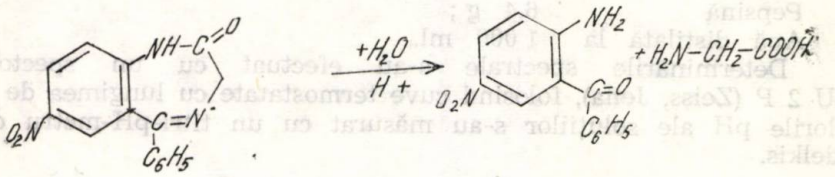


Fig. 1. — Reacţia de formare a 2-amino-5-nitrobenzofenona.

Caracteristicile spectrale în U.V. ale multor substanţe din clasa 1,4-benzodiazepinei sînt asemănătoare cu cele ale produşilor lor de hidroliză, acidă, respectiv cu ale benzofenonelor corespunzătoare (5—8). De aceea, pentru studiul spectral al cineticii descompunerii acestor sub-

stanţe în mediu acid, literatura de specialitate indică metode care includ etapa de separare, cromatografică sau prin extracţie, înainte de determinarea spectrală (9), fapt care face ca metodele să fie foarte laborioase.

Nitrazepamul prezintă în U.V. o maximă de absorbţie la 280 nm. în soluţii de HCl cu pH = 1—2. La această lungime de undă, 2-amino--5-nitrobenzofenona absoarbe mult mai slab în concentraţii echivalente (fig. 2).

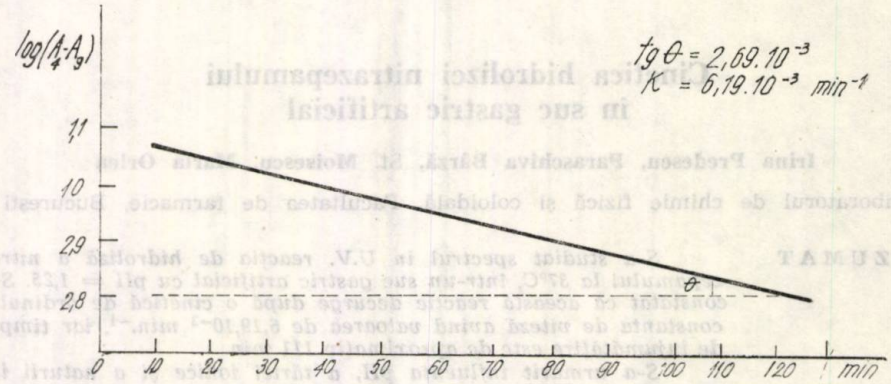


Fig. 2. — Spectrele în u.v. ale nitrazepamului (1) 51 A.N.B. (2) în HCl de pH = 1,25.

Diferenţa de absorbţie la 280 nm între cele două substanţe ne-a permis să determinăm viteza reacţiei de hidroliză a nitrazepamului la 37°C într-un suc gastric artificial eliminînd etapa de separare a lor.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a determinat spectrul în U.V. viteza reacţiei de hidroliză a nitrazepamului, prin măsurarea variaţiei în timp a absorbţiei soluţiei la 280 nm. S-a utilizat o soluţie de nitrazepam în concentraţie de $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ m în suc gastric artificial cu pH = 1,25 preparat după formula (10) :

Clorură de sodiu	2,8 g ;
Clorură de potasiu	1,0 g ;
Clorură de calciu	0,12 g ;
Acid clorhidric	35,5% 13,88 ml ;
Pepsină	6,4 g ;
Apă distilată la	1 000 ml.

Determinările spectrale s-au efectuat cu un spectometru VSU 2 P (Zeiss, Jena), folosind cuve termostatate cu lungimea de 1 cm. Valorile pH ale soluţiilor s-au măsurat cu un titri-pH-metru de tip Radelkis.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din determinările efectuate rezultă că reacţia urmează o cinetică de ordinul I, avînd constanta de viteză de 6,19, 10^{-3} min., respectiv timpul de înjumătăţire de 111,5 min. Valoarea constantei de viteză s-a determinat analitic şi grafic. Analitic s-a determinat după formula :

$$K = \frac{2{,}303}{t} 10 \; g \frac{A_0 - A_{00}}{A_t - A_{00}}$$

în care : t = timpul scurs de la începerea urmăririi reacţiei ; A_0 = absorbţia iniţială ; A_∞ = absorbţia la sfîrşitul reacţiei ; A_t = absorbţia la diferite intervale de timp de la începutul urmăririi reacţiei. Pe cale grafică s-a determinat constanţa reprezentînd log. $(A_t - A_\infty)$ în funcţie de timp, valoarea constantei fiind 2,303 tg α. Rezultatele obţinute prin metoda grafică sînt prezentate în figura 3.

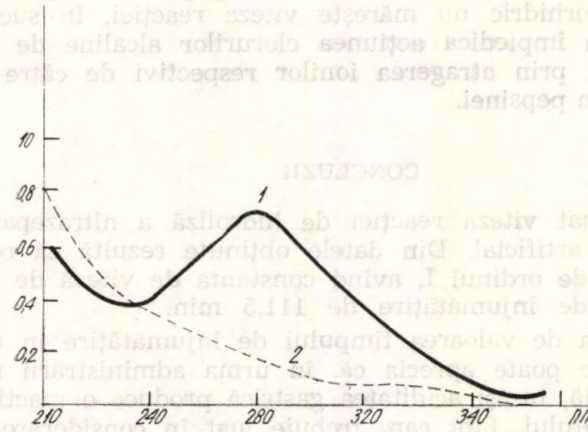


Fig. 3. — Curba cinetică semilogaritmică pentru determinarea constantei de viteză a reacţiei de hidroliză a nitrazepamului în suc gastric artificial.

Pentru urmărirea influenţei unor componenţi individuali ai sucului gastric artificial asupra vitezei de reacţie, s-au preparat soluţii de nitrazepam de aceeaşi concentraţie ca şi în sucul gastric, în soluţie de acid clorhidric 0,493% (13,88 ml HCl 35,5% la 1 000 ml) şi s-a adăugat în plus cîte un singur component din formulă. Urmărind viteza reacţiei în acelaşi mod ca pentru soluţia în suc gastric, s-au obţinut rezultatele prezentate în tabelul I.

După cum se observă din tabelul I, valorile constantelor de viteză pentru sistemele care conţin o parte dintre componentele sucului gas-

Tabelul I

Compoziţia soluţiei în care s-a dizolvat nitrazepamul	Tăria ionică (μ)	pH	Coeficient de activitate (γ)	$K_{33}°C.10^3$ $min.^{-1}$	$t_{1/2}$ (min.)
HCl 0,493 %	0,135	1,25	0,416	6,29	111,3
NaCl 0,28 g HCl 0,493 % la 100 ml	0,183	1,40	0,295	5,30	130,2
KCl 0,10 g HCl 0,493 % la 100 ml	0,148	1,28	0,389	5,54	124,6
Pepsină 0,64 g HCl 0,493 % la 100 ml	0,135	1,28	0,389	6,29	111,3
Suc gastric artificial	0,197	1,37	0,316	6,19	111,5

tric artificial se distribuie în jurul valorii obținute pentru formula integrală. Menționăm că, în prezența pepsinei, fără acid clorhidric, reacția nu are loc. În prezența acidului clorhidric, variația concentrației de pepsină nu influențează viteza de reacție, iar creșterea concentrației de acid mărește această vtieză. Valorile puțin mai scăzute pentru sistemele care conțin cloruri alcaline se pot atribui influenței combinate a tăriei ionice și a pH asupra hidrolizei. Deși pepsina adăugată soluțiilor ce conțin acid clorhidric nu mărește viteza reacției, în sucul gastric artificial ar putea împiedica acțiunea clorurilor alcaline de scădere a vitezei de reacție, prin atragerea ionilor respectivi de către grupările polare din molecula pepsinei.

CONCLUZII

S-a determinat viteza reacției de hidroliză a nitrazepamului într-un suc gastric artificial. Din datele obținute rezultă că reacția urmează o cinetică de ordinul I, avînd constanta de viteză de $6{,}19 \cdot 10^{-3}$, respectiv timpul de înjumătățire de 111,5 min.

Ținînd seama de valoarea timpului de înjumătățire în reacția de hidroliză acidă, se poate aprecia că, în urma administrării nitrazepamului pe cale orală, însăși aciditatea gastrică produce o inactivare parțială a medicamentului, fapt care trebuie luat în considerare la stabilirea dozei terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. PREDESCU IRINA și colab. — *Farmacia (Buc.)* (sub tipar).
2. LAFERQUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. Pharm. franç.*, 1970, 28, 5. 343—354.
3. MARCU P., GRECU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1975, 2, 65—72.
4. CLIFFORD J. M., SMITH W. F. — *Analyst*, 1974, 99, 1 178.
5. LAFARQUE P. — *J. Chromatogr.*, 1971, *62*, 3, 423—429.
6. LAFARQUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. Pharm. franç.*, 1970, 28, 7—8, 477—486.
7. BARETT J., SMITH W. J. — *Pharm. Pharmacol.*, 1973, 25, 5, 387, conf. C.A., 97, 6, 35 082 m.
8. TAMILEBTO S. — *Farm. Aikak*, 1971, *82*, 1, 1, conf. C.A. 78, 26, 16 413 c.
9. MANES DALE D., YAKATAN G. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1975, *64*, 4, 651.
10. CRISTIAN E., PESICI S., TÎRLEA E. — *Pract. farm. (Buc.)*, 1973, 2, 119.

Articol intrat în redacție la 23.VII.1978

Indicele de clasificare : 615.789:542.938

SUMMARY

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, St. Moisescu, M. Orlea — THE KINETICS OF NITRAZEPAM IN ARTIFICIAL GASTRIC JUICE

The spectrum in ultraviolet light of nitrazepam hydrolysis at 37°C was studied in artificial gastric juice at pH 1.25. The reaction took place according to kinetics of the Ist order at a rate constant of $6{\cdot}19{,}10^{-3}$ min^{-1}; the half life was approximately 111 minutes.

The influence of pH, ionic strenght and nature of the ions in the artificial gastric juice on the rate of hydrolysis were determined.

The kinetics of hydrolysis under the experimental conditions mentioned showed that following the oral administration of diazepam gastric acidity partly inactivates the drug during its stagnation in the stomach.

CIBA–GEIGY în colaborare cu:

INTREPRINDEREA DE MEDICAMENTE BUCUREŞTI

®MEXAFORM

INTREPRINDEREA DE ANTIBIOTICE IAŞI

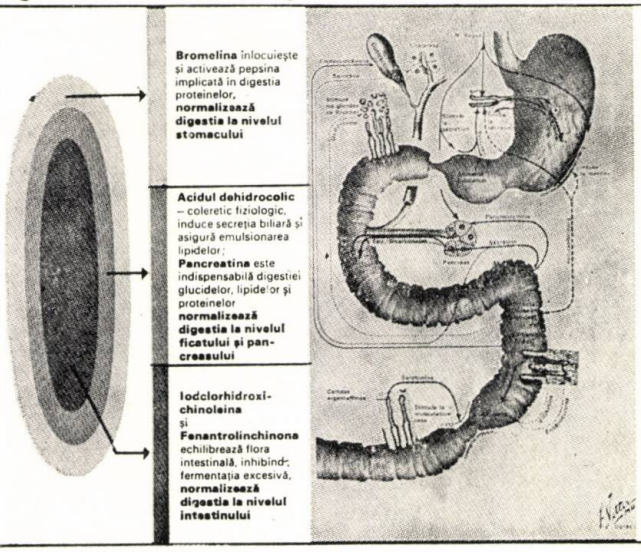
®LOCACORTEN

LOCACORTEN-VIOFORM

®LOCACORTEN-TAR

®Mexase o performanţă galenică

Toată digestia într-un drajeu



Pentru informaţii suplimentare: CIBA-GEIGY Reprezentanţa Tehnică
Strada Lt. Lemnea 4
R-71106 Bucureşti
Tel. 14.71.06/14.65.85

PUBLICOM

Tiocarbanilide asimetrice

Elena Grigorescu, V. Zotta

Laboratorul de chimie farmeceutică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *Autorii şi-au propus sinteza unor tiocarbanilide asimetrice, la care să grefeze pe nuclee arilice, pe lîngă grupări carbetoxi, şi radicali alcoxil cu 1—5 atomi de carbon. Condensînd anestezina cu diferiţi izotiocianaţi aromatici, au obţinut derivaţi ai tiocarbanilidei activi pe* Mycobacterium tuberculosis. *S-au stabilit condiţiile de lucru şi randamentele. Analiza spectrală în I.R. a confirmat constituţia chimică a produşilor, dedusă din sinteză. Dintre compuşii testaţi, cel mai activ este acela care are în structura sa un radical izoamiloxi.*

Tuberculostatic

Activitatea tuberculostatică a derivaţilor tioureei a fost semnalată de către M. Bockmüll şi colab. (2), încă din 1936. În 1951—1952, prin condensarea acidului p-aminosalicilic cu tioureea, W. Aumüller şi colab. (1) au obţinut compuşi activi *in vivo* faţă de *Mycobacterium tuberculosis*, fără a prezenta însă o activitate mai bună decît acea a P.A.S. luat ca termen de comparaţie. Cam în acelaşi timp, G. Hagelloch şi colab. (6), cunoscînd capacitatea de chelare a grupelor tiocarbamil faţă de metalele grele, au testat pe *Mycobacterium tuberculosis* unii compuşi în molecula cărora era prezentă această grupare, constatînd că majoritatea dintre ei au acţiune inhibitorie în concentraţii mai mici de 10 mg%. Un an mai tîrziu, R. L. Mayer şi colab. (8) şi independent P. C. Eisman şi colab. (3) au pus în evidenţă activitatea faţă de bacilul tuberculos a tiocarbanilidelor para-disubstituite cu radicali alcoxil,p,p-dietoxidifeniltioureea dovedindu-se activă în infecţia experimentală la şoarece. Stabilindu-se unele relaţii între structura chimică şi activitatea tuberculostatică a compuşilor din această serie, s-a constatat că prezenţa unor radicali alcoxil cu 3—5 atomi de carbon în molecula tiocarbanilidelor determină o creştere considerabilă a activităţii pp′-diizoamiloxidifeniltioureea studiată de E. Freerksen şi M. Rosenfeld, în 1962 (5, 4), fiind bine tolerată de organism şi mai activă decît P.A.S., chiar în doze inferioare acestuia.

Studiul tiocarbanilidelor p,p′-disubstituite cu radicali diferiţi (tiocarbanilide asimetrice) a arătat că cele mai active sînt acelea la care se păstrează un radical alcoxil pe unul din nucleele aromatice, în timp ce pe cel de al doilea nucleu aromatic se introduce un substituent bazic. 4-Butoxi-4′-dimetilaminotiocarbanilida şi 4-izobutoxi-4′-α-piridiltiocarba-

nilida sînt active atît în tuberculoză, cît şi în lepră. Este de menţionat că cel de-al doilea compus este activ şi în meningita tuberculoasă (10, 11, 12).

Plecînd de la ipoteza că prezenţa unor substituenţi electronegativi pe ciclurile aromatice, poate mări tendinţa de enolizare a grupei >C=S din molecula tiocarbanilidelor, deci poate favoriza scindarea produsului cu eliberare de hidrogen sulfurat, presupus ca activ, ne-am propus :

— să preparăm o serie de tiocarbanilide asimetrice, la care să grefăm pe nucleele arilice, pe lîngă grupări carbetoxi, radicali alcoxil avînd 1—5 atomi de carbon ;

— să stabilim unele relaţii între acţiunea farmacodinamică şi structura derivaţilor obţinuţi.

În această lucrare prezentăm sinteza a 5 compuşi noi necunoscuţi în literatura de specialitate, obţinuţi după schema alăturată, conform căreia se condensează la cald în soluţie alcoolică sau acetonică aminele aromatice cu izotiocianaţii aromatici (2).

$$R = -OC_3H_7(n);\ -OC_4H_9(n);\ -OC_4H_9(izo);\ -OC_5H_{11}(n);\ -OC_5H_{11}(izo);$$

Izotiocianaţii aromatici au fost obţinuţi prin două dintre cele mai cunoscute metode din literatură şi anume :

— scindarea tiocarbanilidelor substituite în prezenţa anhidridei acetice (7)

$$Ar-HN-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH-Ar+(CH_3CO)_2O\dashrightarrow Ar-N=C=S+Ar-NH-COCH_3$$

— tratarea arilaminelor în mediu neapos cu tiocianat de amoniu în prezenţa unui exces de acid clorhidric gazos (9).

$$Ar-\overset{+}{N}H_3Cl^- + NH_4SCN \xrightarrow{HCl} Ar-N=C=S+NH_4Cl$$

Asupra derivaţilor de tiocarbanilidă obţinuţi au fost executate determinările cantitative necesare. Diferenţele obţinute se încadrează în limitele erorilor experimentale (tabelul I).

Tabelul I

Rezultatele analizei elementare cantitative

Nr. crt.	R.	C		H		N		S	
		Calculat	găsit	Calculat	găsit	Calculat	găsit	Calculat	găsit
I	nC_3H_7O-	63,67	63,98	6,19	6,53	7,82	7,73	8,94	8,55
II	nC_4H_9O-	64,50	64,75	6,50	6,72	7,52	7,54	8,61	8,90
III	izo C_4H_9O-	64,50	64,20	6,50	6,75	7,52	7,82	8,61	8,26
IV	n $C_5H_{11}O$-	65,26	65,10	6,78	6,90	7,26	7,06	8,30	8,15
V	izo $C_5H_{11}O$-	65,26	65,14	6,78	6,73	7,26	7,32	8,30	8,38

Analiza spectrală în I.R. a confirmat constituţia chimică a produşilor sintetizaţi. Redăm unul din spectrele obţinute, celelalte fiind asemănătoare (fig. 1).

— Frecvenţa vibraţiei de întindere a legăturii —NH— din gruparea tiocarbamil apare la 3 370 cm^{-1}.

— Banda corespunzătoare vibraţiei de întindere >C=0 din structura grupării carbetoxi este prezentată la 1 720 cm^{-1}.

— La 1 530 cm^{-1} şi 1 300 cm^{-1} apar benzile corespunzătoare pentru vibraţia de întindere >C=S.

— Banda de la 1 180 cm^{-1} corespunde vibrației de schelet pentru gruparea izopropil din structura radicalului izoamiloxi.

— La 1 120 cm^{-1} apare o bandă intensă, datorită vibrației -C-O-C- din gruparea ester.

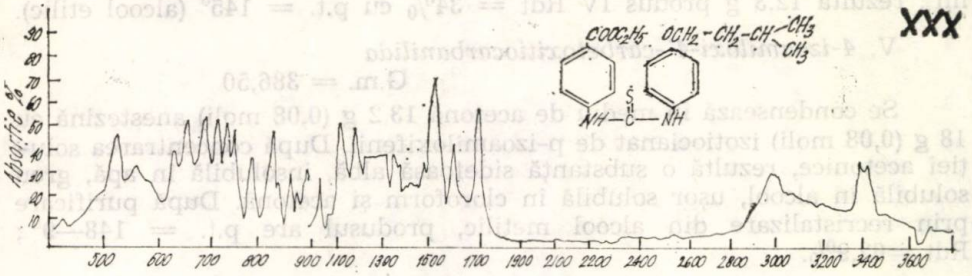


Fig. 1

Studiind toxicitatea compusului V, s-a observat că efectul toxic letal apare la doze relativ mari, D.L. 50 = 460 mg/kilocorp. Acțiunea asupra cordului izolat de broască se manifestă prin scăderea amplitudinii contracției și aritmie, la concentrații de 2,5—7 μg/ml, iar la 13 μg/ml, efectul substanței se instalează rapid, amplitudinea contracției scăzînd la 0.

Acțiunea tuberculostatică a fost cercetată pe *Mycobacterium tuberculosis* H R_V 37, folosind metoda inhibiției vălului pe mediu lichid Sauton. S-a constatat că 4-izoamiloxi-4-carbetoxitiocarbanilida (V) manifestă o puternică inhibiție parțială a tulpinii de referință pînă la 25 μg/ml inclusiv și în continuare o inhibiție parțială marcantă la 12,5 μg/ml și 5 μg/ml, precum și o inhibiție parțială mai puțin pregnantă la 1 μg/ml și 0,2 μg/ml. În același timp s-a constatat că produsul V nu este mai activ *in vitro* decît tiocarlidul, luat ca termen de comparație.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *4-n-propoxi-4'-carbetoxitiocarbanilida*

G.m. = 358,45

La o soluție obținută prin dizolvarea la cald a 10,5 g (0,06 moli) anestezină în 35 ml alcool etilic, se adaugă 12,4 g (0,06 moli) izotiocianat de p-n-propoxifenil și se încălzește la reflux, timp de 1/2 oră. După alungarea solventului in vid, rezultă o substanță cristalizată în paiete sidefoase ușoare, insolubilă în apă, greu solubilă în alcooli, foarte solubilă în cloroform, acetonă eter și D.M.S.O. Produsul a fost purificat prin recristalizare din alcool propilic normal. Rezultă 16,2 g produsul I, Rdt = 72% ; p.t. = 163°.

II. *4-n-butoxi-4'-carbetoxitiocarbanilida*

G.m. = 372,47

Prin condensarea a 4,95 g (0,03 moli) anestezină cu 6,5 g (0,03 moli) izotiocianat de p-n-butoxifenil, după tehnica descrisă la produsul I, se obțin 5,6 g alb sidefos produs II Rdt = 46,2% cu p.t. = 135—7° (alcool etilic), ușor solubil în cloroform, acetonă, D.M.S.O.

III. *4-izobutoxi-4'-carbetoxitiocarbanilida*

G.m. = 372,47

Luînd în lucru 0,41 g (0,0026 moli) anestezină și 0,54 g (0,0026 moli) izotiocianat de p-izobutoxifenil, se obține 0,5 g produs ușor colorat în roz, cu p.t. = 135° (alcool etilic) ; Rdt = 55%.

IV. *4-n-amiloxi-4'-carbetoxitiocarbanilida*

G.m. = 386,50

Urmînd tehnica descrisă la produsul I, se condensează 14,85 g (0,009 moli) anestezină cu 20 g (0,009 moli) izotiocianat de p-n-amilixifenil ; rezultă 12,3 g produs IV Rdt = 34% cu p.t. = 145° (alcool etilic).

V. *4-izoamiloxi-4'-carbetoxitiocarbanilida*

G.m. = 386,50

Se condensează în mediu de acetonă 13,2 g (0,08 moli) anestezină cu 18 g (0,08 moli) izotiocianat de p-izoamiloxifenil. După concentrarea soluției acetonice, rezultă o substanță sidefoasă albă, insolubilă în apă, greu solubilă în alcool, ușor solubilă în cloroform și acetonă. După purificare prin recristalizare din alcool metilic, produsul are p.t. = 148—9° ; Rdt =62,9%.

CONCLUZII

Interesul prezentat de unii derivați ai tiocarbanilidei activi pe *Mycobacterium tuberculosis*, ne-a determinat să sintetizăm o serie de noi compuși asimetrici care conțin gruparea carbetoxi în moleculă. Pentru obținerea lor, am condensat p-aminobenzoat de etil cu diferiți izotiocianați aromatici. Structura derivaților obținuți, dedusă din sinteză, a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R. În ceea ce privește acțiunea tuberculostatică, compusul V este cel mai activ în testările *in vitro*.

BIBLIOGRAFIE

1. AUMÜLLER W. și colab. — *Chem. Ber.*, 1952, *85*, 760.
2. BOCKMÜHL M. și colab. — *U.S.* 2,050, 577 ; *C.A.*, 1936, 30 6 893.
3. EISMAN P. C. și colab. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, *70*, 121.
4. FREERKSEN E. și colab. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, *3*, 2 800.
5. FREERKSEN E. și colab. — *Beitr. Klin. Tuberk.*, 1963, *127*, 2, 386.
6. HAGELLOCH G. și colab. — *Z. Naturforsch.*, 1951, 6b, 147.
7. KULKARNI B. S. și colab. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, 7, 852.
8. MAYER R. L. și colab. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, *82*, 769.
9. RASSCHAERT A. T. și colab. — *Brit. J.*, 1968, 99, 768.
10. WINKELMANN E. și colab. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, *19*, 4, 543.
11. WINKELMANN E. și colab. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, *19*, 5, 719.
12. YOUMANS G. P. și colab. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1958, 77, 301.

Articol intrat în redacție la 8.XI.1979.

Indicele de clasificare : 547.496.3

SUMMARY

Elena Grigorescu, V. Zotta — ASYMMETRICAL THIOCARBANYLIDES

The authors proposed to synthesize some asymmetrical thiocarbanylides, grafting upon the aryl nuclei, both carbetoxy groups and alcoxyl radicals with 1—5 carbon atoms. Condensing anaesthesin with different aromatic isothiocyanates they obtained active thiocarbanylide derivatives on *Mycobacterium tuberculosis* The working conditions and yield are established. Spectral analysis in infrared light confirmed the chemical constitution of the products, deduced from the synthesis. The most active of the compounds tested was that containing in its structure an isoamyloxy radical.

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. IV. 3,4,5-trimetoxibenzoil-tioureide

Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacşu

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *A fost obţinută o nouă serie de 16 noi compuşi — tioureide N-substitute ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic. S-a confirmat structura prin analiza cantitativă a elementelor şi spectrofotometric în IR.*

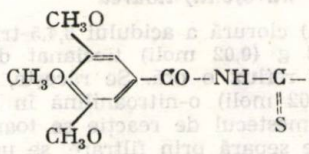
Acidum benzoicum

Este cunoscut faptul că, în numeroase cazuri, compuşii naturali au servit drept modele structurale în sinteza multor substanţe cu proprietăţi farmacologice remarcabile. Astfel, gruparea „anestezioforă" prezentă în cocaină, grupare constituită dintr-un rest de ester al acidului benzoic cu un aminoalcool a stat la baza esterilor bazici cu acţiune anestezică locală, atropina a constituit punctul de plecare pentru esterii bazici parasimpatolitici, iar d-tubocurarina, pentru diferite substanţe curarizante (1, 2), exemplele în acest sens fiind încă numeroase.

Reserpina, alcaloid cu proprietăţi sedative şi hipotensive, pierde activitatea farmacologică prin desacilare, acidul reserpic fiind inactiv iar reserpatul de metil avînd activitate mult mai slabă (3, 4), ceea ce dovedeşte importanţa grupării 3,4,5-trimetoxibenzoil pentru acţiune. Dealtfel radicalul trimetoxifenil se întîlneşte şi în structura altor produşi naturali biologic activi (colchicina, podofilotoxina, mescalina).

Aceste observaţii au impulsionat cercetările în vederea obţinerii prin sinteză a unor noi compuşi, a căror structură să cuprindă nucleul activ menţionat. Efecte din cele mai favorabile s-au constatat la unii derivaţi ai acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic — esteri bazici sau amide — deveniţi medicamente tranchilizante, antifibrilante sau spasmolitice consacrate (5—8).

Prezenta lucrare reprezintă o continuare a cercetărilor noastre efectuate asupra acestui acid (9, 10), care au avut ca rezultat sinteza unor tioureide N-acilate, de formulă generală I, la care au fost puse în evidenţă efecte hipocolesterolemiante şi de scădere a metabolismului bazal (11, 12) :



Aplicînd metoda de condensare a izotiocianatului de 3,4,5-trimetoxibenzoil cu unele amine primare aromatice în mediu acetonic anhidru (13), am obţinut 16 noi compuşi, necitaţi în literatura de specialitate,

consultată. Izotiocianatul a fost preparat din clorura acidului corespunzător și tiocianat de amoniu și nu a fost în prealabil izolat.

În tabelul I redăm compușii obținuți, împreună cu rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor, care au verificat structura dedusă prin sinteză. Confirmarea acesteia a fost făcută și prin analiza spectrală în IR ; rezultatele vor fi comunicate ulterior.

Tabelul I

Nr. compusului	R	Formula brută	Greutatea moleculară	*Determinarea cantitativă* C% c/g*	H% c/g	N% c/g	S% c/g	Cl% c/g
I	$C_6H_4NO_2$-o	$C_{17}H_{17}N_3O_6S$	391,40	52,16 52,35	4,38 4,60	10,73 10,86	8,19 8,45	—
II	$C_6H_4NO_2$-m	$C_{17}H_{17}N_3O_6S$	391,40	52,16 52,45	4,38 4,29	10,73 10,45	8,19 8,07	—
III	$C_6H_4NO_2$-p	$C_{17}H_{17}N_3O_6S$	391,40	52,16 52,29	4,38 4,21	10,73 10,61	8,19 8,33	—
IV	$C_6H_3(NO_2)CH_3(2,5)$	$C_{18}H_{19}N_3O_6S$	405,42	53,32 53,51	4,72 4,79	10,36 10,18	7,91 8,12	—
V	$C_6H_3(NO_2)CH_3(4,3)$	$C_{18}H_{19}N_3O_6S$	405,42	53,32 53,52	4,72 4,85	10,36 10,54	7,91 8,19	—
VI	C_6H_4CL-o	$C_{17}H_{17}N_2O_4SCl$	380,85	53,61 53,82	4,50 4,63	7,36 7,18	8,42 8,35	9,31 9,42
VII	C_6H_4Cl-m	$C_{17}H_{17}N_2O_4SCl$	380,85	53,61 53,75	4,50 4,71	7,36 7,29	8,42 8,49	9,31 9,48
VIII	C_6H_4Cl-p	$C_{17}H_{17}N_2O_4SCl$	380,85	53,61 53,71	4,50 4,44	7,36 7,42	8,42 8,54	9,31 9,51
IX	$C_6H_3Cl_2(2,6)$	$C_{17}H_{16}N_2O_4SCl_2$	415,30	49,16 49,32	3,88 4,02	6,75 6,92	7,72 7,54	17,07 16,91
X	$C_6H_3NO_2(Cl)(2,4)$	$C_{17}H_{16}N_3O_6SCl$	425,84	47,95 48,12	3,79 3,61	9,87 9,92	7,53 7,74	8,32 8,54
XI	C_6H_4Br-p	$C_{17}H_{17}N_2O_4SBr$	425,31	48,00 48,21	4,03 3,97	6,59 6,75	7,54 7,81	—
XII	C_6H_4F-p	$C_{17}H_{17}N_2O_4SF$	364,40	56,03 56,18	4,70 4,55	7,69 7,81	8,80 8,92	—
XIII	$C_6H_4CF_3$-m	$C_{18}H_{17}N_2O_4SF_3$	414,41	52,17 52,31	4,14 4,30	6,76 6,62	7,74 7,79	—
XIV	$C_{10}H_7$- α	$C_{21}H_{20}N_2O_4S$	396,46	63,62 63,51	5,08 5,22	7,07 7,31	8,09 7,98	—
XV	$C_{10}H_7$- β	$C_{21}H_{20}N_2O_4S$	396,46	63,62 63,44	5,08 5,17	7,07 7,24	8,09 8,17	—
XVI	$CH_2-CH-CH_2$	$C_{14}H_{18}N_2O_4S$	310,37	54,17 54,32	5,84 5,78	9,03 9,21	10,33 10,41	—

* c = calculat
g = găsit

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2'-nitrofenil)-tiourea*

Se dizolvă 4,60 g (0,02 moli) clorură a acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic în 30 ml acetonă anhidră, se adaugă 1,52 g (0,02 moli) tiocianat de amoniu, în prealabil uscat la 100° și se încălzește la reflux o oră. Se răcește, se adaugă, sub agitare continuă, o soluție de 2,76 g (0,02 moli) o-nitroanilină în 10 ml acetonă anhidră, încălzindu-se, apoi, iar o oră ; amestecul de reacție se toarnă în fir subțire peste 500 ml apă ; produsul rezultat se separă prin filtrare, se usucă și se purifică prin recristalizare din alcool n-propilic. Rezultă 4,85 g (Rdt = 62%) cristale, aciculare, galbene, cu p.t. = 173°, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO, la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, insolubile în apă.

II. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N-(3'-nitrofenil)-tiourea*

Compusul se obține prin aceeași metodă, folosindu-se 2,76 g (0,02 moli) m-nitroanilină. Prin purificare din alcool n-butilic rezultă 5,10 g (Rdt = 65,40%)

pulbere microcristalină, alb-gălbuie, cu p.t. = 149°, solubilă în acetonă, cloroform, dioxan, DMF, DMSO, la rece, în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, benzen la cald, insolubilă în apă și etilenglicol.

III. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4'-nitrofenil)-tiourea*

Modul de lucru și proporțiile reactanților sînt identice, fiind necesare 2,76 g (0,02 moli) p-nitroanilină. După recristalizare din alcool n-butilic se obțin 4,70 g (Rdt = 60,25%) cristale aciculare, galbene, cu p.t. = 207°, solubile la rece în acetonă, cloroform, DMF, DMSO, și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubile în apă.

IV. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2'-metil-5'-nitrofenil)-tiourea*

Se procedează în același mod, cu 30,4 g (0,02 moli) 5-nitro-o-toluidină. Prin purificare din alcool n-butilic rezultă 6,15 g (Rdt = 76,11%) pulbere microcristalină, gălbuie, cu p.t. = 188°, solubilă la rece în acetonă, dioxan, DMF, DMSO și la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, etilenglicol, insolubilă în apă.

V. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(3'-nitro-4'-metil-fenil)-tiourea*

Se lucrează, conform tehnicii de lucru descrise la compusul I, cu 3,04 g (0,02 moli) 3-nitro-p-toluidină. După recristalizare din alcool n-butilic se obțin 5,40 g (Rdt = 66,83%) cristale aciculare, strălucitoare, alb-gălbui, cu p.t. = 189°, solubile la rece în DMF, DMSO și la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, acetonă, benzen, dioxan, insolubile în apă.

VI. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2'-clorfenil)-tiourea*

Sinteza urmează aceeași cale, cu 2,55 g (0,02 moli) o-cloranilină. Recristalizarea din alcool n-butilic are ca rezultat 4,80 g (Rdt = 63,24%) cristale aciculare mari, slab gălbui, cu p.t. = 162°, solubile la rece în alcool etilic, acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO și la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubile în apă.

VII. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(3'-clorfenil)-tiourea*

Tehnica de lucru identică, fiind necesare 2,55 g (0,02 moli) m-cloranilină. Se purifică din alcool n-butilic, rezultînd 4,30 g (Rdt = 56,65%) cristale albe, mari, pufoase, cu p.t. = 141—142°, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubile în apă.

VIII. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4'-clorfenil)-tiourea*

Compusul se prepară prin metoda descrisă, cu 2,55 g (0,02 moli) p-cloranilină și se purifică din alcool n-butilic ; rezultă 4,45 g (Rdt = 58,63%) microcristale albe, cu p.t. = 124°, solubile în alcool metilic, acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO la rece și în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic la cald, insolubile în apă.

IX. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2'6'-diclorfenil)-tiourea*

Se lucrează în mod asemănător, folosind 3,24 g (0,02 moli) 2,6-dicloranilină. Prin recristalizare din alcool n-butilic se separă 4,80 g (Rdt = 57,97%) microcristale albe, strălucitoare, cu p.t. = 237° (desc.), solubile la rece în cloroform, DMF, DMSO și la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, acetonă, benzen, dioxan, insolubile în apă.

X. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2'-nitro-4'clorfenil)-tiourea*

Procedeul de sinteză este identic, pornindu-se de la 3,45 g (0,02 moli) 2-nitro-4-cloranilină și folosind pentru purificare alcoolul n-butilic. Se obțin 5,10 g (Rdt = 60,71%) cristale aciculare, lungi, galbene, cu p.t. = 185°, solubile în benzen, acetonă, cloroform, DMF, DMSO la rece și în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic la cald, insolubile în apă.

XI. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4'-bromfenil)-tiourea*

Modul de lucru este similar, fiind necesare 3,44 g (0,02 moli) p-bromanilină. Recristalizarea repetată din alcool n-butilic are ca rezultat 4,80 g (Rdt = 56,60%) microcristale, slab galbene, cu p.t. = 125°, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO și la cald în alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubile în apă.

XII. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4'-fluorfenil)-tiourea*

Sinteza produsului urmează calea descrisă, luîndu-se în lucru 2,22 g (0,02 moli) p-fluoranilină. După recristalizare din alcool n-butilic se obțin 4,20 g (Rdt = 57,85%) cristale aciculare, gălbui, cu p.t. = 157°, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubile în apă.

XIII. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(3'-trifluormetilfenil)-tiourea*

Pentru sinteză se procedează în același mod, folosindu-se 3,22 g (0,02 moli) m-trifluormetilanilină și alcool n-butilic ca solvent de recristalizare. Rezultă 5,20 g (Rdt = 62,95%) cristale aciculare, mari, albe, cu p.t. = 148°, solubile la rece în acetonă, cloroform, DMF, DMSO și la cald în alcool n-propilic și alcool n-butilic, insolubile în apă.

XIV. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(α-naftil)-tiourea*

Metoda de lucru este identică, fiind necesare 2,86 g (0,02 moli) α-naftilamină. Prin purificare din alcool n-butilic se obțin 3,80 g (Rdt = 48,10%) cristale aciculare, gălbui, cu p.t. = 194°, solubile la rece în acetonă, cloroform, DMF, DMSO și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic, insolubile în apă.

XV. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(β-naftil)-tiourea*

Se lucrează în același mod, cu 2,86 g (0,02 moli) β-naftilamină. După recristalizare din alcool n-butilic se obțin 3,60 g (Rdt = 45,57%) pulbere microcristalină, galbenă, cu p.t. = 163°, solubilă în acetonă, cloroform, dioxan, DMF, DMSO la rece și în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool n-butilic la cald, insolubile în apă.

XVI. *N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-alil-tiourea*

Compusul se prepară prin metoda descrisă cu 1,14 g (0,02 moli) alilamină și se purifică prin recristalizare din alcool n-butilic. Rezultă 2,80 g (Rdt = 45,23%) cristale albe, aciculare, cu p.t. = 149°, solubile la rece în alcool etilic, alcool n-propilic, acetonă, cloroform, DMF, DMSO și la cald în alcool n-butilic, insolubile în apă.

CONCLUZII

În seria derivaților 3,4,5-trimetoxibenzoici s-au sintetizat 16 tioureide N-substituite, compuși care nu sînt menționați în literatura cercetată. Pentru sinteză s-a aplicat condensarea 3,4,5-trimetoxibenzoil-izotiocianatului cu amine primare aromatice.

Rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor și spectrogramele în IR au confirmat structura.

BIBLIOGRAFIE

1. CIORĂNESCU ECATERINA — Medicamente de sinteză, ed. a II-a, Ed. tehnică, București, 1966.
2. RUNTI C. — Fondamenti di Chimica Farmaceutica, Ed. Lint., Triest, 1969.
3. FURHENMEIER A., LUCAS R., MACPHILLAMY H. B., MUELLER J. M. — *Experientia*, 1953, 9, 331.
4. KLOHS M. W., DRAPER M. D., KELLER E., PETRACEK F. J. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 4 867.
5. SIMONYI J., BOYTHE L., VERWES Z. — *Acta pharm. hung.*, 1964, 34, 3, 114—120.
6. GARCIA A. A., RAMON C. J., BERJEJO L. J. — Brevet R. F. Germania, nr. 2 545 329, 1967.
7. DE MARCHI E., TORRIELLI M. — *Chimie thérap.*, 1968, 3, 3, 210—213.
8. BORSY J., FEKETE M., CZISMADIA Z. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1961, 19, 27.
9. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia* (Buc.), 1977, 25, 2, 123—128.
10. MISSIR AL., ZOTTA V., MARIA NEACȘU — *Farmacia* (Buc.), 1978, 26, 3, 183—186.
11. CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA, MISSIR AL. — *Farmacia* (Buc.), 1978, 26, 1, 45—50.
12. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CONSTANTINESCU IOANA — *Farmacia* (Buc.), 1978, 26, 4, 245—252.

Articol intrat în redacție la : 22.VI.1979

Indicele de clasificare : 615.778.474

SUMMARY

Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacșu — STUDY OF THE ALCOXYBENZOIC ACID SERIES. IV. 3,4,5-TRIMETHOXYBENZOIL THIOUREIDS

A further series of sixteen new N-subtituted 3,4,5-trimethoxybenzoic acid thioureids were obtained. Their structure was confirmed by quantitative analysis of the elements and spectrophotometry in inrared light.

Diferențierea termofractocromatografică a pedunculilor de Cerasus avium și Cerasus vulgaris

L. Nagy, G. Rácz

Facultatea de farmacie, Tîrgu-Mureș

REZUMAT

Prin termocromatografiere cu aparatul TAS, conceput de E. Stahl, pot fi separați 6 compuși volatili și respectiv de piroliză. Un spot cu aspect albastru strălucitor în U.V. și care dă o colorație albastră cu $FeCl_3$ se găsește în soiurile de Cerasus vulgaris, *dar lipsește în cele de* Cerasus avium.

Plante
Diuretice

Produsul *Cerasi stipes* prezintă acțiune diuretică (6). Între diferitele proveniențe botanice există deosebiri semnificative cu privire la acțiunea fitoterapeutică, în funcție de specie (cireș sau vișin), dar și de soi.

Într-o lucrare anterioară (5) am prezentat deosebirile chematoxonomice dintre 14 soiuri de cireș și respectiv vișin prin cromatografie în strat subțire. Dihidrovogonina (2, 3, 4) s-a dovedit a fi compusul principal din extractul hidrolizat de pedunculi de *Cerasus avium*, găsindu-se, în cantitate mai mică și în *Cerasus vulgaris*.

În vederea elaborării unei metodologii de control servind la identificarea produsului *Cerasi stipes* și respectiv la diferențierea pedunculilor de cireș de cei de vișin, am efectuat analize termofractocromatografice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pedunculii de cireș și de vișin provin de la soiuri puse la dispoziția noastră de Stațiunea de cercetări și producție pomicolă Bistrița, de Stațiunea experimentală horticolă Cluj-Napoca, de Stațiunea experimentală pomicolă Bechet și de Institutul agronomic „N. Bălcescu" din București.

Analizele au fost efectuate cu aparatul TAS, conceput de E. Stahl și prezentat de noi într-o lucrare anterioară (1).

0,05 g din fiecare probă pulverizată de pedunchi se introduc în aparat programînd creșterea temperaturii pînă la 270°C. Produșii volatili și respectiv de descompunere termică sînt absorbiți de un strat de Kieselgel GF 254 pe cromatoplacă. Sistemul de migrare = benzen-ac. acetic glacial în proporția de 99,5:0,5 (B-AcAc). Cromatoplaca este supusă irigării de trei ori.

REZULTATE

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I și II.

După cum rezultă din tabelul I, din cantitatea luată în lucru (0,05 g) se pot separa 6 spoturi, reprezentînd compuși volatili, respectiv de piroliză.

Tabelul I

Caracterele spoturilor separate termofractocromatografic

Nr.	Culoare spotului			Rf (în sistem B—AcAc)
	Lumină vizibilă	UV	Pulverizat cu $FeCl_3$ (1%)	
1	—	galben-verzui	—	0,40
2	galben-portocaliu	brun	—	0,35
3	—	violet	—	0,35
4	brun-deschis	galben	—	0,30
5	brun-închis	brun-închis	galben-portocaliu	0,15
6	—	albastru-strălucitor	albastru-închis	0,05

Tabelul II

Deosebiri termofractocromatografice între pedunculii de cireș și cei de vișin

Nr. crt.	Poziția taxonomică		Prezența spoturilor în UV (conform tabelului I)					
	Specia	Soiul	1	2	3	4	5	6
1	*Cerasus avium*	Germersdorfer	+	++	—	+	+	—
2		Hedelfinger	+	++	—	+	+	—
3		Dönissen	+	++	—	+	+	—
4		Ramon Oliva	+	++	—	+	+	—
5		Timpuriu mai	+	++	—	+	+	—
6	*Cerasus vulgaris*	Crișana	+	+	—	+	+	++
7		Mocănești	+	+	+	+	+	++
8		Josika Gabor	+	+	—	+	+	++
9		Lacroix	+	+	—	+	+	++
10		Spanca	+	+	+	+	+	++
11		Morela neagră	+	+	—	+	+	++
12		Spaniole	+	+	—	+	+	++
13		Podbielski	+	+	+	+	+	++
14		Hortensia	+	+	+	+	+	++

Legenda:
— = lipsește;
+ = prezent;
++ = predominînd

Din tabelul II rezultă că între pedunculii celor două specii există deosebiri privind prezența (la vișin) și respectiv absența (la cireș) a spotului nr. 6, de natură fenolică.

BIBLIOGRAFIE

1. CSEDÖ C., RÁCZ G., NÉMETH T. — Rev. med. (Tg. Mureş), 1975, *21*, 26—29.
2. HARBORNE J. B., MABRY T. J., MABRY HELGA (sub red.) — The Flavonoids, Chapman and Hall, Londra, 1975.
3. KHALIL E. B. — Zur Kenntnis der phenolischen Inhaltsstoffe von Stipites Cerasorum und Fructus Hippophae rhamnoides, Inaugural-Disseration, München, 1967.
4. NAGARAJAN G. R., PARMAR V. S. — *Phytochemistry*, 1977, *16*, 1 317—1 318.
5. NAGY L., RÁCZ G. — *Note Bot.*, 1978, 14, 89—92.
6. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 13, 605—608.

Articol intrat în redacţie la 21.XI.1979

Indicele de clasificare : 615.32 cerasus — 017.61

SUMMARY

L. Nagy, G. Rácz — DIFFERENTIAL THERMOCHROMATOGRAPHY OF *CERASUS AVIUM* AND *CERASUS VULGARIS* PEDUNCLES

Six volatile and pyrolysis compounds were separated by thermochromatography in a TAS apparatus, developed by E. Stahl. A bright blue spot in UV light, staining blue with $FECl_3$ was found in *Cerasus vulgaris* but not in *Cerasus avium*.

РЕЗЮМЕ

Л. Надь, К. Рачь — ТЕРМОФОТОХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ НОЖЕК *CERASUS AVIUM* И *CERASUS VULGARIS*

Пользуясь термофотохроматографичесим методом с применением аппарата «ТАС»,который предложил Е. Стал, могут быть отделены 6 летучих производных и соответственно — в условиях пиролиза.

Синего цвета блестящее паятно в рамках U.V. дающее синюю окраску c$FeCl_3$ *Cerasus vulgaris* содержится, но отсутствуют в видах *Cerasus avium*.

REFERAT

PROSTAGLANDINELE : DESCOPERIRI RECENTE, **H.Koch,** Pharm. intern. 1980, I, 3, 48—49

Prostaglandinele (PG) reprezintă un grup de acizi organici cu caracter de hormoni tisulari, avînd variate roluri fiziologice. Ele sînt implicate în reglarea sistemelor endocrin, reproductiv, nervos, digestiv, cardiovascular, respirator, renal şi homeostatic. Ele derivă din acidul arahidonic, acid gras nesaturat, component al fosfolipidelor membranei celulare a mamiferelor. Perturbarea membranei celulare liberează, prin fosfolipaza A_2, acidul arahidonic, care prin lipoxigenază şi ciclooxigenază trece în mai mulţi endoperoxizi ciclici, care sub acţiunea unor enzime furnizează prostaglandinele. Homeostazia este realizată printr-un mecanism **feedback.** Acidul acetilsalicilic este un inhibitor al PG. Prostaglandinele sînt repede metabolizate **in vivo.** Treapta metabolică iniţială în oxidarea grupului 15-hidroxi la cetonă, reacţie catalizată de enzime 15-hidroxiprostaglandin-dehidrogenază (PGDH). Plămînii conţin o proporţie ridicată de PGDH. Alte biotransformări includ transformarea PG : saturarea dublei legături 13, 14 prin enzima prostaglandin-d^{13}-reductază şi β^- şi ω-oxidarea catenelor laterale. O nouă prostaglandină descoperită în 1976 şi sintetizată, numită prostacilina PG1, este produsul major al metabolismului acidului arahidonic în ţesutul veascular, cu rol de a inhiba agregarea plachetelor şi de a produce vasodilataţie. În 1977 s-a dovedit că tiaprostaciclina, analog sulfurat al prostaciclinei, poate preveni ischemia miocardului. Alt grup rezultat din metabolismul acidului arahidonic îl constituie tromboxanii, care produc vasoconstricţia coronariană şi induc agregarea plachetelor. Pinan-troboxanul A_2 produs de sinteză, este un inhibitor al tromboxan-sintetazei şi antagonist al multor efecte biologice ale tromboxanului A_2 ; el nu inhibă sinteza prostaciclinei.

I. Popa

Dozarea acidului nicotinic în mediu neapos la indicator resazurina

Doina Calotescu

Laboratorul pentru controlul medicamentului, O. F. Ploiești

REZUMAT *S-a elaborat o metodă de dozare în mediu neapos a acidului nicotinic bazată pe titrarea grupării acide cu hidroxid de sodiu în benzen-metanol, folosind ca mediu de reacție un amestec în metanol și benzen, iar ca indicator vizual — resazurina, indicator ce nu a fost folosit pînă în prezent la dozări în mediu neapos.*

Metoda s-a aplicat cu bune rezultate și la controlul comprimatelor cu acid nicotinic.

Acidum nicotinicum
Dozare

Acidul nicotinic s-a impus în terapeutică prin acțiunea specifică antipelagroasă, fiind folosit sub formă de comprimate, drajeuri și fiole, singur sau în asociație cu alte vitamine.

În industria noastră de medicamente intră în compoziție următoarele specialități : Cavit 9, Vitamina PP, Polivitamine, Viplex.

Acidul nicotinic este acid 3-piridin-carboxilic și se prezintă sub forma de pulbere cristalină albă sau cristale incolore, albe, sau slab gălbui, inodore, cu gust ușor acru. Puțin solubil în apă și alcool la rece, mai solubil la cald, greu solubil în eter, foarte greu în cloroform, insolubil în benzen și grăsimi. Soluție apoasă are reacție acidă.

Pentru determinarea cantitativă s-au stabilit cîteva metode de dozare, acidimetrice, spectrofotometrice, în vizibil și U.V., complexometrice, iodometrice, cromatografice.

Prezența în molecula acidului nicotinic a azotului terțiar și a grupării acide a creat premise favorabile pentru a putea fi dozat și în mediu neapos, atît prin funcție bazică, folosind ca mediu de titrare solvenți protogenici, cît și prin funcția acidă, folosind ca mediu de titrare solvenți protofilici sau aprotici. Ca acid, a fost titrat folosind ca mediu de reacție pridina anhidră, iar ca reactiv de titrare — metoxid de sodiu, la indicator fenolftaleină în metanol (Vacek, Kracmar).

Ca bază, a fost titrat în mediu de acid acetic anhidru cu acid percloric 0,1 N în dioxan, folosind ca indicator vizual cristal violet sau determinînd punctul de echivalență potențiometric (Kucharski, Safarik).

Lucrarea de față prezintă o nouă metodă pentru determinarea în mediu neapos a acidului nicotinic, metodă care poate fi aplicată și la controlul comprimatelor.

MATERIAL ŞI METODĂ

Principiul metodei. Acidul nicotinic se titrează ca acid folosind ca mediu de reacţie un amestec de metanol şi benzen, iar ca reactiv de titrare hidroxid de sodiu în benzen-metanol, la indicator vizual resazurina.

Partea experimentală

Reactivi necesari :

— soluţia NaOH n/10 în benzen metanol, conform Farmacopeei române ;

— amestec solvenţi metanol şi benzen 4:1 ;

— soluţie indicator resazurină (diazoresorcinol) 0,1% în metanol.

Experimentările au fost efectuate pe acid nicotinic substanţă şi pe comprimate Vitamina PP produse de industria noastră de medicamente.

TEHNICA DE LUCRU

Pentru substanţă. Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de 0,10 g substanţă ; se aduce într-un flacon de titrare, se dizolvă în 25 ml amestec solvenţi metanol-benzen 4:1. Se adaugă 6—8 picături indicator resazurină 0,10% în metanol şi se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 n în benzen-metanol, pînă la virajul indicatorului de la roşu la albastru.

Virajul se urmăreşte comparativ cu o probă martor cu indicator fără substanţă.

1 ml sol. NaOH n/10 corespunde la 0,01231 g acid nicotinic.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Acid nicotinic, substanţă

Nr. crt.	Cantitatea de substanţă luată în lucru	Cantitatea găsită		Eroare faţă de medie (%)	Calcul statistic
		g	găsită		
1	0,1049	0,1050	100,09	+0,23	
2	0,0958	0,0958	100	+0,14	M = 99,86
3	0,1044	0,1044	100	+0,14	
4	0,0881	0,0877	99,54	−0,32	S_M = 0,09
5	0,0792	0,0791	99,87	+0,01	S = 0,29
6	0,0964	0,0964	100	+0,14	
7	0,0882	0,0877	99,43	−0,43	$\alpha = 0,95$
8	0,0991	0,0988	99,70	−0,16	$t_0 = 2,26$
9	0,1178	0,1174	99,66	−0,20	
10	0,1034	0,1038	100,39	+0,53	A = 99,86 0,20

Pentru comprimate. Se cîntăreşte la balanţa analitică o cantitate de pulbere de comprimate echivalentă la 0,10 g acid nicotinic ; se aduce într-un vas de titrare şi se tratează cu 25 ml amestec solvent metanol-benzen, 4:1, menţinînd 10 min. pentru dizolvare (agitînd de cîteva ori).

Se adaugă 6—8 picături indicator resazurină 0,10% în metanol şi se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 n în benzen-metanol, pînă la virajul indicatorului de la roşu la albastru.

1 ml NaOH n/10 corespunde la 0,01231 g acid nicotinic.
Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Vitamina PP, comprimate

Nr. crt.	Cantitatea găsită g/comprimate	Eroare faţă de medie (%)	Calculul statistic
1	0,0905	−0,0030	
2	0,0912	−0,0023	M = 0,0935
3	0,0926	−0,0009	
4	0,0939	+0,0004	$S_M = \pm 0,0006$
5	0,0939	−0,0004	
6	0,0927	−0,0008	S = ± 0,0020
7	0,0930	−0,0005	
8	0,0935		
9	0,0959	+0,0024	$\alpha = 0,95$
10	0,0975	+0,0040	$t_\alpha = 2,26$
			A = 0,0935 0,0013

Pentru observarea mai bună a culorii albastre la viraj, se poate folosi amestec de indicatori în părţi egale, resazurină şi albastru de timol 0,10% cu aceleaşi rezultate.

DISCUTAREA ŞI INTERPRETAREA REZULTATELOR

Lucrînd comparativ cu metoda de dozare în mediu apos indicată de Farmacopeea română, rezultatele obţinute au fost echivalente.

După cum rezultă din tabele, precizia determinărilor obţinute prin tehnicile propuse se încadrează în exigenţele metodologiilor admise pentru controlul calităţii medicamentului.

Metoda nu este influenţată de excipienţii folosiţi în comprimate, deci titrarea se poate face direct, fără prealabilă extracţie sau separare prin filtrare.

Din literatura cercetată rezultă că indicatorul propus nu a mai fost folosit pînă în prezent la titrări în mediu neapos.

CONCLUZII

— Am pus al punct o metodă de dozare în mediu neapos a acidului nicotinic în mediu de benzen-metanol la indicator resazurină, introducînd acest indicator pentru titrări în mediu neapos.

— Am aplicat metoda şi la determinarea acidului nicotinic din comprimate, fără prealabilă extracţie.

— Tehnica stabilită duce la rezultate precise, este simplă şi rapidă şi necesită utilaje ce se află în dotarea oricărui laborator de control al medicamentului.

Articol intrat în redacţie la 25.XII.1979

Indicele de clasificare : 615.356 PP—015.3

BIBLIOGRAFIE

* * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, ed. a IX-a.
KUCHARSKY J., SAFARIK L. — Titrations in non-aqueous solvents, Elsevior Publishing Company, Londra, 1965.
VACEK J., KRACMAR I. — A.A. 1958/208, *Ceskosl. Farm.*, 1956, 5, 80—84.

SUMMARY

Doina Calotescu — DETERMINATION OF NICOTINIC ACID IN NON-AQUEOUS MEDIUM WITH RESAZURIN INDICATOR

A new method was developed for the determination of nicotinic acid in non-aqueous medium bases upon titration of the acid group with sodium hydroxide in benzen-methanol, using as reaction medium a methonal-benzen mixture, and as visual indicator resazurin, indicator not used up to date in determinations in non-aqueous medium.

The method yielded good results, confirmed at the control of the tablets with nicotinic acid.

РЕЗЮМЕ

Дойна Калотеску — КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В БЕЗВОДНОЙ СРЕДЕ ПРИ ИНДИКАТОРЕ РЕСАЗУРИН-

Автор разработала методой применяемый в безводной среде — количественного определения никотиново кислоты, основанный на титровании кислой группы с применением гипероксида натрия бензен-метанола, а в качестве среды для реакции — смеси из метанола и бензена; в качестве визуального индикатора был использован ресазурин, который до настоящего времени не был применен ни разу для количественного определения в безводной среде.

Применение метода дало хорошие результаты также и после контроля таблеток, содержащих никотиновую кислоту.

MAGYAR ORSZÁGOS MUSZAKI KÖNYVTÁR ES DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Оцеляну, Мария Димитриу — *Синтез 2,3-ди-(пр-ацетил-аминобензенсульфонамид)-5-Р-3-меркапто-1,3,4-тиадиазолилов. Сообщение I* 129

Шт. Тэмэшдан, Елена Кристя, Дениса Михеле, Мария Репта — *Влияние некоторых вытяжек «Симфитум официнале» на содержимое желудка и на желудочную слизистую оболочку у крыс с наложенной на превратник желудка перевязкой, (метод Шай)* 133

К. Дрэгулеску, Юлия Хевлик, Анна Маурер, Септимия Поличек, В. Топчиу, Н. Чаки — *Координирующие компоненты потенциальную противоопухолевую деятельность. Сообщение IV. Комплексы цинка с аминокислотами* 139

С. Леукуцэ, Р. Поп, Л. Фодоряну, А. Сырбу, Б. Беом — *Фармакодинамика и биологическое несвязанное содержание диазепама в различных категориях таблеток после приема разовой дозы этого препарата у человека* 143

С. Леукуцэ, Р. Поп, Л. Фодоряну, А. Сырбу, Б. Беом — *Фармакокинетика и биологическое несвязанное содержание диазепама в таблетках различных формул после введения повторных доз человеку* 151

Аурора Мораит, А. Мавродин — *Исследование ряда тенилиден гидразидов. Сообщение I. Синтез и исследование фармакодинамического действия некоторых тенилиден гидразидов п-(фенил-сульфонил) бензойной кислоты* 159

Б. Олах, М. Тэмаш, А. Раду — *Исследование ряда флавонидов, содержащихся в некоторых видах Фурмария* 169

Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, Ст. Моисеску, Мария Орля — *Кинетика гидролиза нитрозепама в искусственном желудочном соке* 173

Елена Григореску, В. Зотта — *Ассиметрические тиокарбанилиды* 177

Ал. Миссир, В. Зотта, Мария Някшу — *Исследования в ряде алкоксибензойных кислот. 3,4,5-триметоксибензоил тиоуреиды* 181

Л. Надь, Г. Рачь — *Термофрактохроматографическая дифференциация ножек растения Cerasia avium и Cerasia vulgaris* 185

Дойна Калотеску — *Количественное определение никотиновой кислоты в безводной среде в отношении индикатора ресазурина* 189

Рефераты

1981 MAR 1 21

SUMAR

Pag

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Sinteza 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor. Nota I* 129

Şt. Tămăşdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Maria Repta — *Influenţa unor extracte din* Symphytum officinale *asupra conţinutului gastric şi asupra mucoasei gastrice la şobolani cu pilorul legat (metoda Shay)* . . 133

C. Drăgulescu, Iulia Hevlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki — *Compuşi coordonativi cu activitate potenţial antitumorală. IV. Complecşi de zinc cu aminoacizi* 139

S. Leucuţa, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — *Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite sorturi de comprimate după administrarea unei doze unice la om* 143

S. Leucuţa, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — *Farmacocinetica şi biodisponibilitatea diazepamului din diferite formulări de comprimate după administrarea unor doze repetate la om* 151

Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Cercetări în seria tenilidenhidrazidelor. I. Sinteza şi studiul acţiunii farmacodinamice a unor tenilidenhidrazide ale acidului p-(fenil-sulfonil)-benzoic* 159

B. Olah, M. Tămaş, A. Radu — *Cercetări asupra flavonoidelor din unele specii de* Fumaria 169

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, St. Moisescu, Maria Orlea — *Cinetica hidrolizei nitrazepamului în suc gastric artificial* 173

Elena Grigorescu, V. Zotta — *Tiocarbonili de asimetrie* 177

Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacşu — *Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. IV. 3,4,5-trimetoxibenzoil-tioureide* 181

L. Nagy, G. Rácz — *Diferenţierea termofractocromatografică a pedunculilor de* Cerasus avium *şi* Cerasus vulgaris 185

Doina Calotescu — *Dozarea acidului nicotinic în mediu neapos la indicator resazurina* 189

Referate

„Taxele poştale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/6611/1979"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 2497

41 500

Lei 6

E 2159

REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETAȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. COSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. Vasilica ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERECHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. T. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARIU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE – DECEMBRIE 1980

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

București, str. Progresului Nr. 10, Sector 1

AVIZ IMPORTANT

În atenția cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale publică un număr de 7 reviste medicale pe subtitluri de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează, abonați-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos :

1) Revista de chirurgie, oncologie, radiologie, O.R.L., oftalmologie și stomatologie, cu următoarele subtitluri :

a) CHIRURGIA	6 apariții	60 lei
b) ONCOLOGIA	4 „	48 „
c) RADIOLOGIA	4 „	48 „
d) O.R.L.	4 „	48 „
e) OFTALMOLOGIA	4 „	48 „
f) STOMATOLOGIA	4 „	40 „

2) Revista de medicină internă, neurologie, psihiatrie, neurochirurgie și dermato-venerologie, cu următoarele subtitluri :

a) MEDICINA INTERNĂ	6 apariții	54 lei
b) NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	4 „	56 „
c) DERMATO-VENEROLOGIA	4 „	64 „

3) Revista de igienă, bacteriologie, virusologie, parazitologie, epidemiologie și pneumo-ftiziologie, cu următoarele subtitluri :

a) IGIENA	4 apariții	32 lei
b) BACTERIOLOGIA, VIRUSOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	4 „	48 „
c) PNEUMO-FTIZIOLOGIA	4 „	48 „

4) Revista pediatria, obstetrica și ginecologia cu următoarele subtitluri :

a) PEDIATRIA	4 apariții	32 lei
b) OBSTETRICA ȘI GINECOLOGIA	4 „	48 „

5) FARMACIA	4 apariții	24 lei
6) VIAȚA MEDICALĂ		
— pentru Cadre superioare	12 apariții	72 lei
— pentru Cadre medii	12 „	36 „
7) REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	4 apariții	32 lei

Aceste reviste se pot procura numai pe bază de abonamente.

Abonamentele se fac între 15.X.—15.XII.1980 — pe subtitluri de specialitate — cu plata integrală pe un an — prin filialele Uniunii Societăților de Științe Medicale și direct la U.S.S.M. — Sediul Central din București, str. Progresului nr. 10, Sector 1, cont virament 45.10.8.35.2 B.N.R.S.R. Filiala Sector 1.

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Redacţia : Bucureşti, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVIII OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1980

Sinteza 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)--5-R-mercapto-1,3,4,-tiadiazolilor. Nota II

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *Au fost sintetizaţi 8 produşi noi, din seria 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, în sprijinul confirmării tautomeriei amino-iminice, care se întîlneşte la molecula suport. Produşii rezultă ca urmare a reacţionării în formă iminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor.*

Structura compuşilor a fost confirmată şi prin analiză spectrală în IR.

Antidiabetice
Sulfonamide

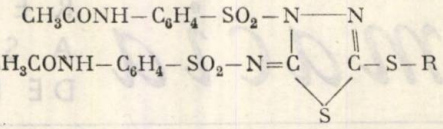
Continuînd cercetările noastre în seria 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli în scopul confirmării tautomeriei manifestate de molecula suport a produşilor sintetizaţi de noi, prezentăm în lucrarea de faţă rezultatele obţinute în această direcţie.

Astfel, am introdus la funcţia tiolică din poziţia 5 a nucleului 1,3,4-tiadiazolic radicali alchilici cu 5, 8 şi 10 atomi de carbon, ciclici (ciclopentil şi ciclohexil), aralchilici (benzil) şi alcoxi (benzoil). În cadrul testării orientative a acţiunii exercitate de unele serii de produşi (1), am constatat că, pe măsură ce numărul atomilor de carbon de la radicalii alchilici ai funcţiei tioterice creşte, se măreşte şi activitatea de inhibare a glucozo-6-fosfatazei. Această activitate ajunge maximă la compuşii unde radicalul are 4 atomi de carbon, după care descreşte. Produşii cu radicali normali sînt mai activi decît cei cu radicali ramificaţi. Ne propunem şi studiul influenţei exercitate de radicali ciclici, aralchilici şi alcoxilici asupra glucozo-6-fosfatazei.

Dealtfel se cunosc numeroase medicamente antidiabetice folosite în mod curent în practică, ce conţin radicali ciclici cum sînt : Cicloral, Daonil, Acetohexamidă, Glidiazinamid etc. Acetohexamida posedă în poziţia *para* pe nucleul aromatic gruparea *acetil*.

Am sintetizat un număr de 8 compuşi din seria susamintită, pe care nu i-am găsit citaţi în literatura consultată şi care sînt prezenţi în tabelul I.

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula brută Greutatea moleculară	Rt %	P.t.	N%		S%	
					calculat	găsit	calculat	găsit
1	$-n\cdot C_5H_{11}$	$C_{23}H_{27}O_6N_5S_4$ 597	66	182° (acid acetic)	11,72	11,56	21,44	21,60
2	$-i\cdot C_5H_{11}$	$C_{23}H_{27}O_6N_5S_4$ 597	63	201° (acid (acetic-apă	11,72	11,90	21,44	21,66
3	$-C_{10}H_{21}$	$C_{28}H_{28}O_6N_5S_4$ 667	70	212° (acid acetic-apă)	10,49	10,70	19,19	19,40
4	$-C_5H_9$ ciclo	$C_{25}H_{25}O_6N_5S_4$ 595	68	196° (acid (acetic-apă)	11,76	11,90	21,51	21,70
5	$-C_6H_{11}$ ciclo	$C_{24}H_{27}O_6N_5S_4$ 609	75	217° (acid acetic)	11,49	11,65	21,01	19,80
6	$-CH_2C_6H_5$	$C_{25}H_{23}O_6N_5S_4$ 617	77	214° (acid acetic)	11,34	11,50	20,74	21,00
7	$-CO-C_6H_5$	$C_{25}H_{21}O_7N_5S_4$ 631	60	240° (dioxan)	11,09	11,27	20,28	20,50

Structura chimică a noilor produşi a fost dovedită atît prin determinări cantitative, cît şi printr-un studiu spectrofotometric în IR. În figura 1 redăm spectrul obţinut pentru produsul 1, celelalte fiind similare. (fig. 1).

În nota 1 s-au analizat spectrofotogramele compuşilor sintetizaţi de noi, care pun în evidenţă diferite grupări caracteristice, active în IR prezente şi în structura compuşilor din tabelul I.

Menţionăm, şi cu această ocazie că banda care apare în jurul valorii de 1 600 cm^{-1} este dată de gruparea C=N exociclic, ce caracterizează disulfamidele obţinute, constatare care este în favoarea formei iminice sub care reacţionează în condiţiile indicate 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolul.

Rezultatele cercetărilor publicate în nota I şi cele din nota II atestă concluziile la care am ajuns şi în alte clase cu structură similară (2, 3).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

2,3-Di-(p-acetilamino-benzensulfonamidă)-5-n.amil-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol.

20,30 g (0,1 moli) 2-amino-5-n.amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol se tratează — după tehnica indicată în Nota I —, cu 46,70 g (0,2 moli) p-acetil-

aminobenzensulfonclorură, rezultînd 39,40 g (Rt = 66%) produs 1, cu p.t. = 182° (acid acetic), pulbere amorfă, albă, insolubilă în apă, metanol, solubilă parţial în etanol la cald.

$C_{23}H_{27}O_6N_5S_4$ N% calculat = 11,72 S% calculat = 21,44
Greutatea moleculară = 597 găsit = 11,56 găsit = 21,60

CONCLUZII

— S-au sintetizat 8 compuşi noi din seria 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, în sprijinul confirmării tautomeriei amino-iminice care se întîlneşte la molecula suport.

— Produşii rezultă ca urmare a reacţionării în forma iminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor.

— Structura compuşilor a fost confirmată şi prin analiza spectrală în IR.

— Tautomerie amino-iminică, tiol-tionică.

BIBLIOGRAFIE

1. OŢELEANU D. — Noi produşi sulfonamidici ai 1,3,4-tiadiazolului cu activitate farmacodinamică, Teză de doctorat, I.M.F. — Bucureşti, 1970.
2. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 8, 485—491.
3. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1974, XXII, 8, 461—465.

Articol intrat în redacţie la : 3.III.1979.

Indicele de clasificare : 615.747

SUMMARY

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — THE SYNTHESIS OF 2,3-DI-(P-ACETYLAMINOBENZENSULFONAMIDE)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLS. NOTE II

Eight new products of the 2,3-di-(p-acetylaminobenzensulfonamide)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol series were synthetized, confirming aminoiminic tautomerism, encountered in support molecules. The products are the result of the reaction in the iminic form of 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols.

The structure of the compounds was also confirmed by spectral analysis in infrared light.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария-Агнесс Димитриу — СИНТЕЗ 2,3-ДИ-(Р-АЦЕТИЛ-АМИНОБЕНЗЕНСУЛЬФОНАМИДОВ)-5-Р-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИОДИАЗОЛОВ. СООБЩЕНИЕ II.

Авторы синтезировали 8 новых производных ряда 2,3-ди-(р-ацетиламинобензенсульфонамидов)-5-R-меркапто-1,3,4-тиозолизов для подтверждения результатов аминомидовых таутомерий, которые встречаются в молекуле носителя.

Получаются препараты реакции в иминовой форме 2-амино-5-Р-меркапто -1, 3,4-тиодиазолов.

Структура производных была подтверждена также и при помощи спектрального анализа в рамках IR.

REFERAT

ENZIME FARMACEUTICE, **A. R. Lauwers,** Pharmacy International, 1980, I, 6, 115—118.

Enzimele au multe aplicaţii în chimie, biochimie, sinteze, alimentaţie şi analize clinice. Ele au devenit importante în realizarea unor transformări chimice organice specifice, pentru lămurirea structurii macromoleculelor şi pentru determinarea de urme ale unor substanţe chiar în probe biologice.

Cele mai importante enzime farmaceutice sînt hidrolazele, în special enzimele proteolitice. Unele preparate sînt folosite ca înlocuitori terapeutici în insuficienţa pancreatică (de exemplu, lipaza) ; pepsina pentru a mări puterea digestivă a sucului gastric ; enzimele proteolitice sînt folosite la unele răni sub formă de unguent sau comprese, în aerosoli pentru lichefierea sputei în tulburări bronşice ; tripsina, chimotripsina şi bromelina sînt folosite ca agenţi antiinflamatori în tratamentul astmului bronşic, al bronşitei şi tromboflebitei.

Ca alte aplicaţii cunoscute se menţionează : asparaginaza cu efect asupra celulelor leucemice ; plasmina care creşte activitatea fibrinolitică a sîngelui ; Kalicreina care determină scăderea presiunii sanguine, prin eliberarea enzimatică a kininelor.

Proprietăţile enzimelor sînt în legătură cu conformaţiile tridimensionale specifice ale variatelor catene polipeptidice Numai cîteva mii din aceste enzime sînt cunoscute, mai multe sute pot fi obţinute în stare pură şi numai pentru 10—20 dintre ele s-a început cunoaşterea mecanismelor lor de acţiune.

Una dintre primele probleme este standardizarea în unităţi (cantitatea de enzimă care catalizează transformarea unui micromol de substrat pe minut, folosind condiţii optime de pH, concentraţia substratului, activatori şi tăria ionică). Au fost definite unităţi pentru pancreatină, chimotripsină, tripsină şi pepsină. A doua problemă ivită a fost cea a enzimelor standard, care trebuie să fie preparate pure, cristalizate, cu o anumită activitate catalitică. A treia problemă este cea a substraturilor în vederea standardizării, deoarece rata reacţiei depinde în cazul proteinelor (ca substrat) de poziţia legăturii peptidice în moleculă şi de prezenţa grupărilor definite.

I. Popa

Synthesis and Evaluation of Analogs of the Pepsin Inhibitor

Ben M. Dunn, Cynthia Deyrup, Emanuel Merdinger

Department of Biochemistry and Molecular Biology,

University of Florida, College of Medicine, Gainesville

SUMMARY *Analogs of the (1—16) sequence of pepsinogen have been prepared by solid phase peptide synthesis and chemical modifications. These derivatives are designed to test the role of the positively charged amino acid residues at positions 3, 8, 9, 10, and 13 in the inhibition of pepsin catalysis by this segment. All analogs prepared with fewer positive charges are stronginhibitors suggesting that electrostatic interactions between peptide and protein are not of major importance to the inhibition process.*

Pepsinum
Inhibiție clinică

Porcine pepsinogen, containing 371 amino acids, is the persursor to pepsin. This gastric protease is generated from pepsinogen when the zymogen is secreted into the acidic stomach juice. This autocatalytic conversion releases 44 amino acids from the amino terminus. These are released in the from of several peptide fragments. The exact size of the fragments depends on the conditions used for activation such as time and temperatura (2). The first event appears to be the release of peptide (1—16) followed by further removal of peptide (17—44).

Some of the fragments released from pepsinogen are strong inhibitors of the catalytic activity of pepsin. This phenomena was originally described by Roger Herriott in 1938 (5). The strongest inhibitor is peptide (1—16) with an apparent K_1 value of 0,2 m.

I LEU VAL LYS VAL PRO LEU VAL ARG LYS LYS SER LEU
ARG GLN ASN LEU

Sequence of Residues 1 through 16 of Porcine Pepsinogen.

We have initiated a study of the critical structural and functional features of peptide (1—16) that contribute to the inhibition of pepsin. Since this peptide has a large number of basic amino acids (three lysines and two arginines) and since pepsin is a relatively acidic protein, we initially hypothesized that electrostatic interactions may play an important role. This report deals with our findings concerning the role

of these basic acids in the inhibitory process. To that end we have prepared the analog pepstides II—IV as well as peptide I by solid phase peptide synthesis.

II LEU-VAL-LYS-VAL-PRO-LEU-VAL-THR-LYS-LYS-SER-LEU-ARG-GLN-ASN-LEU.

III LEU-VAL-LYS-VAL-PRO-LEU-VAL-ARG-LYS-LIY-SER-LEU-THR-GLN-ASN-LEU.

IV LEU-VAL-LYS-VAL-PRO-LEU-VAL-THR-LYS-LYS-SER-LEU-THR-GLN-ASN-LEU.

We have also modified the charge in all lysine residues by reaction with cyanate.

EXPERIMENTAL SECTION

Solid Phase Peptide Synthesis — The Erickson method of synthesis (3) was utilized to prepare the series of peptides I—IV. Four grans of 1% crosslinked chloromethylated polystyrene (0,75 mmoles Cl per gm) was esterified with -t-butyloxycarbonyl-L-leucine (BOC-Leu) by refluxing an ethanolic solution containing 1.1 equivalents of triethylamine for two days. The substitution level was 0,26 mmoles leu per gm of resin. The peptides were then synthesized by stepwise elongation in the following sequence. A 25% solution of trifluoroacetic acid (TFA) in methylene chloride was used to remove the -BOC protecting groups and a 10% solution of diisopropylethylamine was used to neutralize the resulting $—NH_3^+$ group. After thorough washing with Ch_2Cl_2, a threefold excess of BOC-protected amino acid was added. For Gln^{14} and Asn^{15} the p-nitrophenyl-esters werw used and the solution mixed for 12 hours. For all other amino acids, the free acids were used with dicyclohexyl carbodiimide as an activating reagent. Each coupling was tested for completeness by the fluorescamine reaction of Felix and Jiminez (4) and the resin was recoupled until a negative test was obtained (usually once of twice). After addition of Asn^{15} and Gln^{14}, the sample was divided into two parts. Parte A was then reacted with arginine to provide the sequence of petides I and II. Synthesis was carried out through Lys^9 and the sample was then plit again into two parts. The first part received arginine to continue the sequence of peptide I, native (1—16).

The second part received threonine to make peptide II, synthetic-Thr^8-(1—16). Part B from above was reacted with threonine to continue the synthesis of peptides III and IV. After carrying our additions to Lys^9 this sample was also split into parts with the first receiving arginine to continue peptide III and the second receiving threonine to continue peptide IV. The four peptides werw then completed individually. The completed peotide analogs were cleaved from the solid phase and resin and all side chain blocking groups werw removed by treatment with anhydrous hydrogen fluoride at 0° for one hour. The peptides were extracted from the resin beads with 50% aqueous acetic acid.

Purification of Peptides — The crude peptides resulting from the above procedures were purified by gel filtration on Sephadex G-25 in 1% acetic acid — water. The major peak of peptide was pooled and applied to a 0,9 × 40 cm column of carboxymethyl-Sepharose at pH 5,0 in 0,01 M ammonium acetate buffer. The desired peptides were then eluted by a gradient of ammonium acetate passing from 0,01 M to

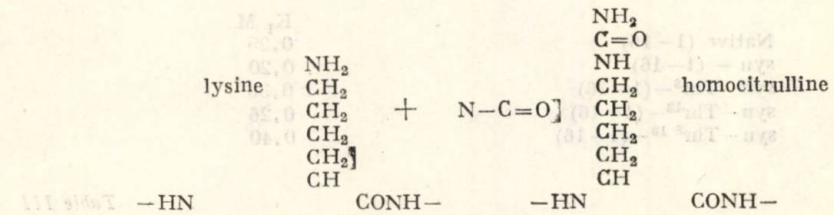
1,0 M. Fractions from this column were assayed by their absorbance at 206 nm using an LKB UVICORD-III flow monitor, inhibition assays (described below) and conductivity. The products eluate at a conductivity of 45—55 mmho. Peaks of peptides were pooled and identified by amino acid composition. These are given in table I for peptides II—IV as determined on a Beckman 120 C analyzer.

Table I

Amino acid composition of synthetic peptide analogs. Sample werw hydrolyzed in sealed, evacuated tubes for 2 days at 116° with 1 ml of 6 N HCl

	Peptides		
	syn-Thr^{3}—(1—16)	syn-Thr^{13}—(1—16)	syn-Thr^{6,13}—(1—16)
	moles amino acid/mole peptide	moles amino acid/mole peptide	moles amino acid/mole peptide
Lys	3,09	3,09	3,3
Arg	1,21	0,94	0
Asn	1,32	1,15	0,8
Thr	1,18	1,01	1,6
Ser	1,28	1,01	1,0
Glu	1,11	1,02	0,8
Pro	1,03	0,85	1,3
Val	2,31	3,03	3,3
Leu	3,47	3,91	3,9

Carbamylation of Lysines. Modification of the lysine side chains of peptides I and IV was achieved by the procedure of Stark (6). Potesium cyanate reacts at a basic pH to convert lysine into homocitrulline.



Afterthis reaction it was necessary to remove reagents and salts by gel filtration since the residual products interfere with the inhibition assay. The conversion to homocitrulline was observed by the disappearance of lysine and the appearance of homocitrulline in the amino acid analysis. These derivatives were also analyzed for their inhibitory capacity.

Inhibition Assays. Assays were performed to determine the inhibitory capacity of these analogs by incubating one of porcine pepsin with variable amounts of peptide analogs for 10 minutes at 37° in a buffer of 0,1 M sodium acetate at pH 5,5. This combination of time and temperature is essential to achieve equilibrium binding of the peptide inhibitors. An aliquot (50 l) of the mixtures of pepsin plus peptide analog was then assayed for residual pepsin activity utilizind a milk clotting assay described previously. The observed activity os compared to samples of pepsin incubated at the same time without the analogs and the results are expressed as percent inhibition.

A typical plot of percent inhibition versus concentration of peptide inhibitor is given in figure 1. We have previously described our procedure for determining the value of the inhibition constant, K_1, from

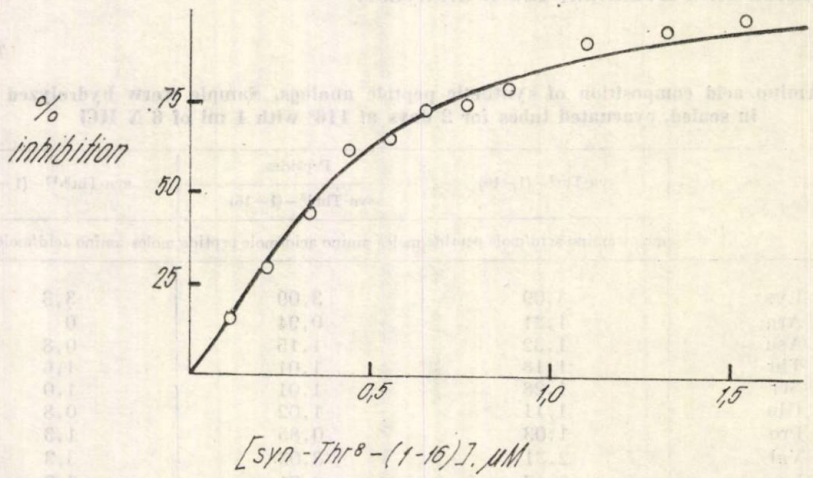


Fig. 1. — A plot of the percent inhibition of one g of porcine pepsin versus the concentration of peptide II.

Table II

Inhibition Constants from peptide-pepsin binding curves

	K_1 M
Native (1—16)	0,25
syn — (1—16)	0,20
syn—Thr^8—(1—16)	0,35
syn—Thr^{13}—(1—16)	0,26
syn—$Thr^{8\ 13}$—(1—16)	0,40

Table III

Inhibition Constants from pepsin-peptide binding curves

	K_1, M
Peptide	0,20
syn—$Homocit^{3,9,10}$—(1—16)	0,50
syn—$Homocit^{3,9,10}$—$Thr^{8\ 13}$—(1—16)	5,25

these curves (2). To summarize, the experimental pints, represented by the open circles, are fit by a theoretical line based on an equilibrium case with K_1 as the dissociation constant for the enzyme inhibitor complex. The value of K_1 is adjusted to provide the best fit to the points. This procedure assumes 100% inhibition at infinite peptide concentration. The values of K_1 obteined in this way are collected in table 11 for peptides I—IV and for the native peptide obtained previously from porcine pepsinogen and are discussed below.

In table III we have provided the values of K_1 obtained for the peptides in which lysine is modified by carbamylation.

In this study we have replaced of modified the positively charged amino acids of peptide (1—16) in an effort to assess their value in the inhibition of pepsin by this fragment.

We have chosen threonine as a replacement for arginine for the following reasion. We wished to remove the positively charged side chain without disrupting the conformation of the peptide drastically. Threonine has conformational preferences that are close to the preferences shown by arginine : (Arg P 0,98, Thr P 0,83, Arg P 0,93, Thr P 1,19). These values come from the compilation of Chou and Fasman (1) for globular proteins from X-ray structures and are the best current way to evaluate conformational preference (1). This substitution also retains the polar character of the side chain. We feel, therefore, that this is the most conservative substitution we can make without changing the steric or conformational situation.

Our preparation of peptide (1—16) has given a satisfactory amino acid analysis and, as seen in table L, has a K_I value nearly identical to that of the native fragment.

As also seen in Table II, the analogs are still good inhibitors of pepsin with K_I values below 1 M. Even peptide IV with both arginines replaced is still a fully competent inhibitor. We must conclude that these arginine residues are not critically involved in the inhibition process such as forming electrostatic interactions with a matching negatively charged surface.

Furthermore, we have previously modified booth arginines with 1,2-cyclohexanedione and orepared a derivative that also possessed full inhibitory potency. In that case the derivative retained a positive charge and we could not be sure if an electrostatic mechanism was still operative. We believe that the present results now eliminate that possibility.

The cyanate modified peptides gave K_I values listed in Table III. Again, blocking all the charges supplied by the lysine side scains has only brought about a small perturbation in the value of K_I, 0,2 to 0,5 M. We believe that this is too small a change to suggest that electrostatic interactions play a major role in binding of this inhibitor to pepsin. Even the final derivative, in which both arginines are replaced and all three lysines are converted to homocitrulline is still a decent inhibitor with K_I os 5,25 M. Since this product has five alterations it is difficult to say that the reduced binding of 10—26 fold is significant. It is clear, however, that electrostatic binding cannot be a major mechanism for this peptide-protein binding.

Based on these results, we would like to suggest that the probable mode of binding of the (1—16) fragment to pepsin involves interaction of the more hydrophobic parts of this peptide with the active site. On the other hand, the hydrophilic charged residues project outward to interact with the aqueous surroundings. This would conform to currently accepted theories of the organization of protein structure.

BIBLIOGRAFIE

1. CHOU P. Y., FASMAN G. D. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1978, *47*, 251—276.
2. DUNN B. M., DEYRUP C., MOESCHING W. G., GILBERT W. A., NOLAN R. J., TRACH M. L. — *J. Biol. Chem.*, 1978, *253*, 7 269—7 275.

3. ERICKSON B. W., MERRIFIELD R. B. — In „The proteins", vol. II, 3-rd. ed. (Neurath H., Hill R. L. eds.), Academic Press, New York, 1976, p. 255—527.
4. FELIX A., JIMENEZ M. — *Anal. Biochem.*, 1973, *52*, 377.
5. HERRIOTT R. M. — *J. Gen. Physiol.*, 1938, *22*, 65—78.
6. STARK G. R. — Methods in Enzymology, 1967, XI, 590—594.

Articol intrat în redacție la : 4.VII.1980.

Indicele de clasificare : 615.362.321.5

SUMMARY

Sen M. Dunn, Cynthia Deyrup, Em. Merdinger — SYNTHESIS AND EVALUATION OF PEPSIN INHIBITOR ANALOGS

Analogs of the (1—16) sequence of pepsinogen have been prepared by solid phase peptide synthesis and chemical modification. These derivatives are designed to test the role of the positively charged amino acid residues at positions 3, 8, 9, 10, and 13 in the inhibition of pepsin catalysis by this segment. All analogs prepared with fewer positive charges are strong inhibitors, suggesting that electrostatic interactions between peptide and protein are not of major importance to the inhibition process.

Unele aspecte ale disponibilității aspirinei calcice din supozitoare utilizate în terapia infantilă

I. Ban, Gh. Suciu, Laurenția Ilea

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat disponibilitatea aspirinei calcice din supozitoare preparate cu diferiți excipienți: unt de cacao, Witepsol, mase Estarinum, Supocire, ulei vegetal solidificat, Novadeps. S-a efectuat transferul prin membrană semipermeabilă, al aspirinei calcice din supozitoare, la 37°, urmărindu-se viteza de transfer în funcție de diametrul particulelor (105 um și 200 um).*

Cedarea substanței active din supozitoare este influențată atît de diametrul particulelor, cît și de excipienți.

Acidum acetylsalicylicum
Supozitor rectal

Aspirina și sărurile sale se utilizează mult în terapeutică sub formă de comprimate, suspensii, soluții. Necesitatea administrării timp îndelungat și în doze mari per oral a acestor forme farmaceutice declanșează apariția unor efecte secundare, caracterizate prin iritații ale mucoasei, tulburări gastrointestinale, ajungînd pînă la fenomene hemoragice (1, 5, 9, 12). Tolerabilitatea scăzută a aspirinei administrată per oral a făcut să se abordeze calea rectală, apreciindu-se de către unii autori (2, 6, 15, 16), că resorbția din supozitoare este comparabilă cu administrare per orală.

Cu toate avantajele unei resorbții bune a aspirinei din supozitoare, cercetările au demonstrat că, și în aceste cazuri, apar unele efecte secundare manifestate, prin fenomene de iritație, dureri prelungite, dureri după administrare (5) sau chiar leziuni ulcerative ale mucoasei (10).

Terapia infantilă apelează frecvent și asociază în prescripții aspirina pentru diferite afecțiuni. Administrarea în aceste cazuri se face sub formă de comprimate, pulberi sau suspensii în mediu apos, acestea din urmă remarcîndu-se printr-o accentuată instabilitate, datorită fenomenelor de hidroliză (7). Avînd în vedere considerentele prezentate, se impune cu necesitate utilizarea aspirinei calcice în locul acidului acetilsalicilic, dat fiind și avantajul de a avea prezent ionul de calciu atît de necesar în metabolismul copiilor.

În cadrul preocupărilor privind administrarea aspirinei calcice în pediatrie sub formă de supozitoare pentru vîrstele 0—5 ani, din cercetările noastre anterioare reiese că ea prezintă o bună stabilitate în timp, în unii excipienți studiați (3).

Întrucît biodisponibilitatea substanţelor condiţionate în supozitoare este dependentă de modul de formulare, de natura excipienţilor şi de diametrul particulei, prezenta lucrare urmăreşte disponibilitatea aspirinei calcice printr-un studiu de transfer prin membrană semipermeabilă şi unele aspecte de biodisponibilitate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În prima etapă s-a preparat acetilsalicilatul de calciu după metoda menţionată de P. Lebeau şi M. M. Janot (8), prin acţiunea acidului acetilsalicilic asupra carbonatului de calciu în suspensie în apă, la 50°. Pentru a se evita acţiunea nefavorabilă a căldurii, soluţia rezultată a fost supusă liofilizării. La prepararea supozitoarelor au fost luaţi în studiu următorii excipienţi :

1. Unt de cacao.
2. Witepsol.
3. Masa Estarinum.
4. Suppocire.
5. Ulei vegetal solidificat.
6. Novadeps.

Cu aceşti excipienţi s-au preparat două sorturi de supozitoare : unele, în care s-au încorporat substanţa activă cu diametrul de 105 μm, şi altele cu diametrul de 200 μm. Prepararea supozitoarelor s-a făcut prin topire şi turnare, suspendînd în excipient, 0,20 g aspirină calcică pe supozitor. Greutatea medie a unui supozitor a fost de 1,00 g.

Drept model pentru cercetarea difuziunii s-a utilizat dializa prin membrană artificială (celofan), în tuburi de sticlă cu diametrul de 8 cm. Materialul se introduce în tub iar acesta, la rîndul său, într-un pahar Berzelius de 100 ml, în care se toarnă 30 ml apă distilată. Difuziunea s-a efectuat într-un aparat termostat, la 37°C. În intervale de timp de 15, 30, 45, 60, 120, 180 şi 240 minute tubul se scoate şi se introduce într-un pahar (11). Cantitatea de aspirină calcică difuzată a fost dozată fotometric la lungimea de undă de 500 nm. Rezultatele dozărilor sînt reprezentate în graficele din figurile 1 şi 2.

Din analiza curbelor de cedare (fig. 1, 2) se observă că, dintre excipienţii studiaţi, un nivel mai înalt de cedare au : Witepsolul, masa Estarinum şi Suppocire, atît pentru gradul de diviziune 105 μm, cît şi pentru 200 μm. Urmărind mai îndeaproape alura curbelor, se remarcă faptul că o influenţă favorabilă asupra difuziunii o are diametrul particulelor. Aşa, de exemplu, în cazul Witepsolului pentru diametrul aspirinei calcice de 105 μm (vezi fig. 1), difuziunea în primele 15—30 minute este cuprinsă între 54% şi 74% iar în decursul a 60′ atinge 89%. În acelaşi interval de 60′ masa Estarinum atinge un nivel de 43% la 15′, 65% după 30′, iar la 60′ atinge 83%.

Cu niveluri foarte apropiate după startul procesului de difuziune se înscriu excipienţii Suppocire, uleiul vegetal solidificat şi untul de cacao. De remarcat este faptul că uleiul vegetal solidificat şi Suppocire ating după 15′ de difuziune aproximativ 38%, iar în intervalul pînă la 30′ curbele de difuziune sînt aproape paralele sau aproape se suprapun în unele puncte, asigurînd o cedare de aproximativ 58—59% la 30′ ; după acest interval, Suppocire se detaşează printr-o cedare diferenţiată, faţă de uleiul vegetal solidificat şi untul de cacao.

Urmărind transferul de substanţă la supozitoarele preparate cu aspirină calcică divizată la 200 μm (vezi fig. 2) se observă că viteza de difu-

ziune este mai mică în comparație cu cel descris anterior, iar martorul deși pleacă de la același nivel inițial de 65%, ca și în graficul din figura 1, după 30', respectiv 60', cedarea este cu aproximativ 21% mai

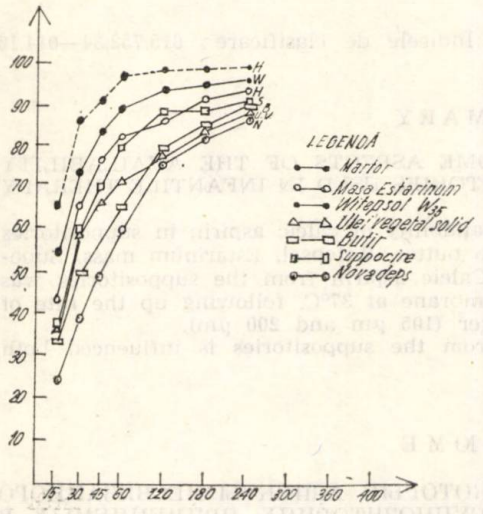


Fig. 1. — Cedarea *in vitro* a aspirinei calcice (105 μm).

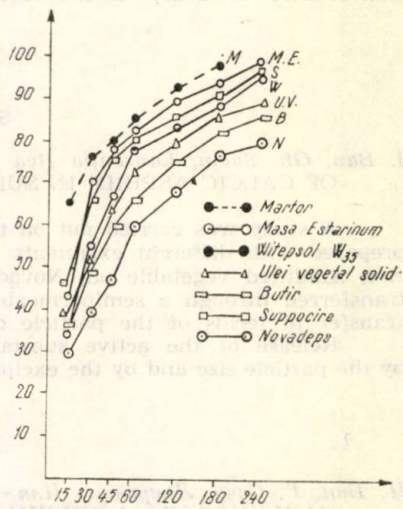


Fig. 2. — Cedarea *in vitro* a aspirinei calcice (200 μm).

mică. Urmărind în continuare procesul de difuziune, se observă că între primele se detașează supozitoarele cu masa Estarinum și Suppocire, care se înscriu într-o curbă foarte strînsă, în special pentru intervalul de 60', asigurînd o cedare de 48—81%. Pentru acest grad de diviziune, cei doi excipienți înregistrează o pierdere medie de 3,2% pe parcursul dializei, comparativ cu difuziunea aspirinei calcice la 105 μm. Acestea sînt urmate în ordine descrescîndă de Witepsol, care înregistrează cea mai mare scădere dintre toți excipienții luați în studiu, 11% în intervalul de 240 minute. Semnalăm că pentru ceilalți encipienți — Novadeps, ulei vegetal solidificat și untul de cacao — gradul de diviziune 200 μm este avantajos, el furnizînd niveluri de difuziune asemănătoare particulelor de 105 μm sau ușor superioare.

Se poate afirma că gradul de diviziune mai avansat favorizează difuziunea numai în cazul Witepsolului, masa Estarinum și Suppocire. Untul de cacao, uleiul vegetal solidificat și Novadepsul asigură aceleași randamente procentuale de cedare a aspirinei calcice la 105 μm și la 200 μm.

CONCLUZII

1. S-a studiat disponibilitatea aspirinei calcice printr-un studiu de cedare *in vitro,* dializă prin membrană artificială semipermeabilă (celofan).

2. Urmărind acest proces de transfer în funcție de diametrul particulelor (105 și 200 μm), se observă că pentru o parte din excipienții Witepsol, masa Estarinum, Suppocire un grad avansat de diviziune este în avantajul cedării. În cazul untului de cacao, uleiul vegetal solidificat și Novadeps-ului, nivelurile de cedare a aspirinei calcice din supozitoare

se situează aproximativ la aceleași valori procentuale, ceea ce denotă că pentru acești trei excipienți este suficient un grad mai puțin avansat de diviziune.

Articol intrat în redacție la 4.III.1980

Indicele de clasificare : 615.752.34—014.13

SUMMARY

I. Ban, Gh. Suciu, Laurenția Ilea — SOME ASPECTS OF THE AVAILABILITY OF CALCIC ASPIRIN IN SUPPOSITORIES USED IN INFANTILE THERAPY

A study was carried out on the availability of calcic aspirin in suppositories prepared with different excipients : cacao butter, Witepsol, Estarinum mass, Supocire, solidified vegetable oil, Novadeps. Calcic aspirin from the suppositories was transferred through a semipermeable membrane at 37°C, following up the rate of transfer in terms of the particle diameter (105 μm and 200 μm).

Release of the active substance from the suppositories is influenced both by the particle size and by the excipients.

РЕЗЮМЕ

И. Бан, Г. Сучу, Лауренция Иля — НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ НЕСВЯЗАННОГО КАЛЬЦИЕВОГО АСПИРИНА В СУППОЗИТОРИЯХ ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы исследовали несвязанное состояние кальциевого аспирина, содержащегося в суппозиториях, приготовленных при помощи различных составных частей: каковое масло, уайтепсол, эстериновое масло, супосиры, уплотненное растительное масло, новодепс.

Была выполнена передача через полупроницаемую перепонку кальциевого аспирина суппозиториев при 37° и измерялась скорость передачи в зависимости от диаметра частиц — 105 μm и 200 μм). Утрата активного вещества в суппозиториях находится под влиянием как диаметра частиц, так и диаметра добавочных веществ.

Disponibilitatea piridoxinei din soluții *

Adriana Popovici, Gy. Dudutz, Brigitte Singer

Facultatea de farmacie, I.M.F. Tg. Mureș

REZUMAT *S-a studiat influența amestecurilor binare ale piridoxinei cu diferite vitamine hidrosolubile (B_1, B_2, C, PP) și a unor substanțe auxiliare asupra cedării vitaminei B_6 prin membrane semipermeabile. S-a observat că unii complecși moleculari citați în literatură între vitamine și diferite substanțe auxiliare pot influența procesul de transfer.*

Astfel, nicotinamida, glucoza, sorbitolul și clorhidratul de L-cisteină avantajează cedarea piridoxinei din soluții, în timp ce tiamina, riboflavina și zaharoza, în concentrații mai mari, o diminuează. Compușii macromoleculari utilizați ca adjuvanți, cum sînt alcoolul polivinilic, carboximetilceluloza sodică și tween-ul 20, mediază cedarea vitaminei B_6.

Vitamina B
Soluții

Piridoxina, derivat al piridinei, are acțiune fiziologică asemănătoare cu cea a piridoxalului și a piridoxaminei toate trei reprezentînd vitamina B_6. Este un factor esențial pentru creșterea tuturor speciilor animale, intervenind în metabolismul aminoacizilor, în procesele de transaminare, în metabolismul glucidic și în cel lipidic (1, 4, 5, 9, 11).

Necesarul în vitamina B_6 la sugari este de 200—500 μg/zi iar pentru adulți 750 μg/zi, dozele obișnuite fiind pînă la 1,5—2 mg (4, 7). Datorită importanței sale în economia organismului, este asociată în majoritatea preparatelor polivitaminate, alături de celelalte vitamine din complexul B și alte vitamine hidro- și liposolubile (14). Semnalarea unor interacțiuni chimice manifestate prin formarea unor complecși moleculari în rapoarte molare de 1 : 1 (13, 15, 17) — a căror constantă de formare, în funcție de pH, este următoarea :

Asocieri binare de vitamine	Constanta K_1	pH
$B_6 + B_1$	$8{,}4 \cdot 10^6$	4—7
$B_6 + B_2$	$1{,}77 \cdot 10^4$	6—8,75
$B_6 + PP$	$2{,}81 \cdot 10^3$	6—8,25

* Comunicare prezentată la U.S.S.M. Filiala Mureș, Tg. Mureș, Secția de farmacie, în ședința din martie 1979.

S-a impus urmărirea gradului de eliberare a piridoxinei din aceste sisteme, ca şi în prezenţa diferitelor substanţe auxiliare frecvent asociate în structura preparatelor lichide polivitaminate.

În cercetări anterioare privind gradul de eliberare a vitaminelor din complexul B din forme semisolide se constată (12) o influenţă pozitivă asupra eliberării vitaminelor din complexul B, în special a piridoxinei şi tiaminei din sisteme conţinînd alcool polivinilic sau carboximetilceluloză sodică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a urmărit dinamica de transfer a piridoxinei şi s-au calculat constanta vitezei de transfer şi cantitatea totală cedată din sisteme binare conţinînd următoarele substanţe : B_6 + PP ; (0,01% : 0,10%) ; B_6 + B_1 (0,01% : 0,02%) ; B_6 + B_2 (0,01% : 0,02%) ; B_6 + C (0,01% : 1%). Aceiaşi parametri s-au apreciat şi din amestecurile formate din piridoxină şi substanţe auxiliare folosite în tehnologia de preparare a medicamentelor lichide polivitaminate : B_6 + glucoză (0,01% : 30%) + B_6 + zaharoză (0,01% : 30%) ; B_6 + sorbitol (0,01% : 10%) ; B_6 + clorhidrat de L-cisteină (0,01% : 0,15%) ; B_6 + alcool polivinilic (APV) (0,01% : 20%) ; B_6 + carboximetilceluloză sodică (CMC-Na) (0,01% : 2%) ; B_6 + *tween* 20 (0,01% : 1,5%).

Dializa s-a efectuat într-un dializor cu 5 compartimente, folosindu-se ca membrană semipermeabilă hîrtia de celofan iar ca mediu acceptor, apa distilată. Cantităţile dializate din soluţiile apoase ale sistemelor binare au fost prelevate după 1—3—5 ore, determinîndu-se cantitativ piridoxina eliberată, prin metoda spectrofotometrică. S-a apreciat intensitatea coloraţiei produsă după adăugarea reactivului 2,6-diclorchinonclorimida şi, după o prealabilă tamponare cu soluţie amoniacală de clorură de amoniu, la aparatul „Specol", în lungimea de undă λ = 610 nm, folosindu-se ca martor apa distilată (2, 8, 17).

Rezultatele determinărilor sînt incluse în tabelele I, II, III, IV şi figurile 1, 2, 3.

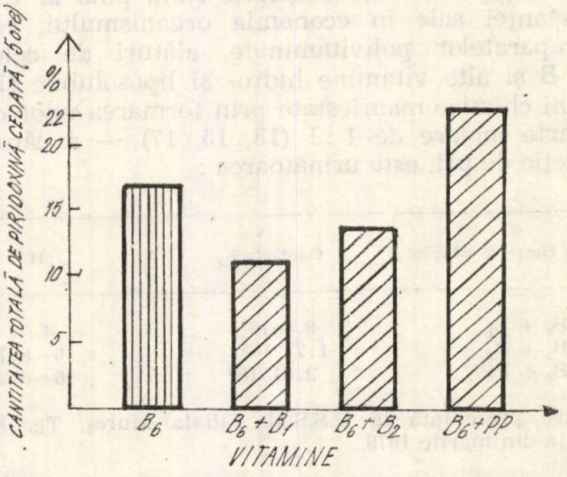


Fig. 1. — Cantitatea totală de piridoxină din asocieri binare cu alte vitamine hidrosolubile.

DISCUȚII

Urmărind dinamica de transfer a piridoxinei în interval de 5 ore, din soluții apoase conținînd asocieri binare cu tiamina, riboflavina și nicotinamida (fig. 1, tabelul I) se observă că, față de 16,76% piridoxină cedată din soluția martor, se obține o cantitate mărită (22,88%), în prezența nicotinamidei. Atît din figură cît și din tabel, care redau cantitățile totale cedate de piridoxină, reiese că transferul vitaminei B_6 este diminuat față de martor în măsură mai mică în prezența riboflavinei și în măsură mai accentuată în prezența tiaminei (11,04%).

Tabelul I

Cantitatea totală de vitamină B^6 cedată în prezența altor vitamine

T (ore)	Vitamina B_6		Vitamine							
			$B_6 + B_1$		$B_6 + B_2$		B_6 + PP		B_6 + C	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	0,077	3,10	0,057	2,20	0,070	2,80	0,090	3,60	0,050	2,0
3	0,289	11,56	0,167	6,68	0,241	9,64	0,415	16,6	0,175	7,0
5	0,419	16,76	0,276	11,04	0,340	13,60	0,572	22,88	0,305	12,2

Tabelul II

Valorile medii ale constantei vitezei de transfer a piridoxinei în prezența altor vitamine

Vitamine	Timp (ore)	Co	C_{to}	C	ln C	$k\frac{-1\ nC}{t}$	$\bar{k}$
B_6	1	0,0025	0,000077	0,9693	1,27136	1,27136	0,62957
	3	0,0025	0,000289	0,8848	1,18019	0,39339	0,62957
	5	0,0025	0,000419	0,8330	1,11986	0,22397	0,62957
$B_6 + B_1$	1	0,00250	0,000057	0,9736	1,27582	1,27582	0,64386
	3	0,00250	0,000167	0,9332	1,25645	0,41881	0,64386
	5	0,00250	0,000276	0,8890	1,1848	0,23696	0,64386
$B_6 + B_2$	1	0,00250	0,000070	0,9720	1,27406	1,27406	0,63523
	3	0,00250	0,000241	0,9036	1,201164	0,400388	0,63523
	5	0,00250	0,000340	0,8640	1,15632	0,23126	0,63523
B_6 + PP	1	0,00250	0,00090	0,9640	1,24588	1,26588	0,62491
	3	0,00250	0,000415	0,8340	1,12099	0,40038	0,62491
	5	0,00250	0,000572	0,7712	1,04246	0,20849	0,62491
B_6 + C	1	0,00250	0,00050	0,980	1,28233	1,28233	0,6422
	3	0,00250	0,000175	0,930	1,23000	0,4100	0,6422
	5	0,00250	0,000305	0,878	1,17246	0,2344	0,6422

Datele incluse în tabelele I și II arată influența complecșilor moleculari citați asupra capacității de cedare a vitaminei B_6 din amestecuri de vitamine în medii lichide, potențînd eliberarea în prezența nicotinamidei, dar frămîntînd-o în prezența vitaminelor B_1, B_2 și a vitaminei C.

Aceleași aprecieri reies și din valorile medii comparative ale constantelor vitezei de transfer, care permit să se estimeze disponibilitatea piridoxinei în raport cu celelalte vitamine (tabelul II).

În tabelele III și IV și figura 2, sînt redate rezultatele experimentale privind dinamica de transfer a piridoxinei în asocieri binare

Tabelul III

T (ore)	Vitamina B_6		Substanțe auxiliare							
			B_6 + glucoză		B_6 + zaharoză		B_6 + sorbitol		B_6 + cisteină	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	0,030	1,20	0,120	4,80	0,030	1,20	0,080	3,20	0,150	6,0
3	0,090	3,60	0,310	12,4	0,060	2,40	0,210	8,40	0,210	8,40
5	0,130	5,20	0,350	14,0	0,090	3,60	0,330	13,20	0,460	18,40

Tabelul IV

T (ore)	Vitamina B_6		Substanțe auxiliare					
			B_6 + CMC—NA 2%		B_6 + tween-20		B_6 + APV-20 %	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	0,030	1,2	0,090	3,6	0,115	4,6	0,120	4,8
3	0,090	3,6	0,170	6,8	0,200	8,0	0,230	9,2
5	0,130	5,2	0,250	10,0	0,280	11,2	0,300	12,0

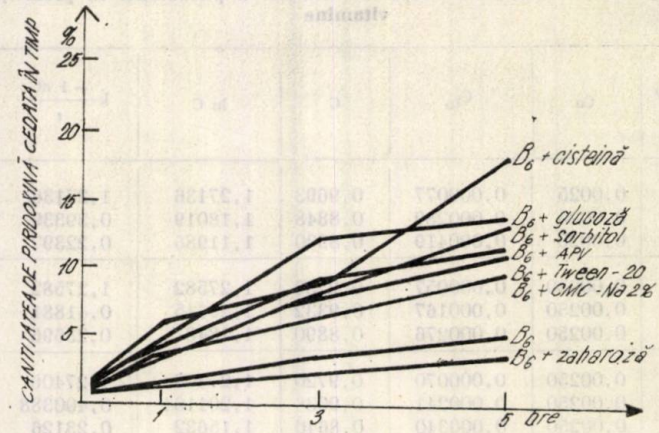


Fig. 2. — Dinamica de transfer al vitaminei B_6 din asocieri în soluții apoase, cu diferite substanțe auxiliare.

cu diferite substanțe auxiliare. Se constată că, față de martor, zaharoza în concentrație de 30% reduce eliberarea piridoxinei, în timp ce glucoza, sorbitolul și cisteina, în cantitățile luate în lucru, favorizează cedarea, obținîndu-se valori superioare martorului.

În prezența unor substanțe macromoleculare ca : mucilagiul de carboximetilceluloză sodică 2%, *tween* 20 1,5% și a alcoolului polivinilic 20%, difuziunea vitaminei este favorizată (B_6), obținîndu-se valori crescute în special în asocierea cu alcool polivinilic (de la 5,20% la 12%).

Constanta vitezei de transfer (K) prezintă valori medii mai mici ca ale martorului în asociațiile cu concentrații ridicate de glucide (zaharoză, glucoză) și apropiate în celelalte asocieri (fig. 3).

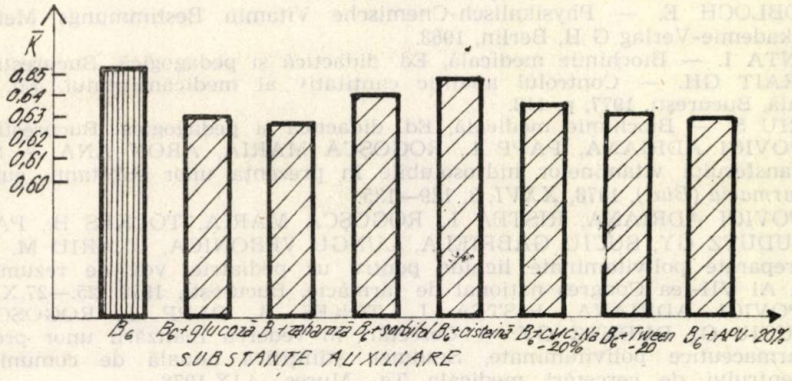


Fig. 3. — Variația constantelor vitezei de transfer (K) a vitaminei B_6, în funcție de substanțele auxiliare și macromoleculare asociate.

Deși în cazul altor vitamine (12) s-a observat o diminuare a difuzibilității în prezența unor tenside ca *tween*-ul 80, în cazul piridoxinei cedarea nu este afectată de *tween*-ul 20, nici de celelalte macromolecule. Complecșii moleculari semnalați între vitamina B_6 și unii conservanți (nipagin, nipasol, raport molar : 2 : 3), ar putea fi luați în considerare deoarece ei sînt incluși în forme lichide (13).

CONCLUZII

1. Asocierile moleculare semnalate între diferite vitamine hidrosolubile pot influența procesul de transfer.
2. Nicotinamida, glucoza, sorbitolul și clorhidratul de L-cisteină avantajează cedarea piridoxinei.
3. Tiamina, riboflavina și zaharoza în concentrații mai ridicate (30%) diminuează transferul vitaminei B_6.
4. Compușii macromoleculari ca alcoolul polivinilic 20%, carboximetilceluloza sodică 2% și *tween*-ul 20 1,5% mediază transferul piridoxinei.

Articol intrat în redacție la 11.II.1980

Indicele de clasificare : 615.356 B_6—015.13

BIBLIOGRAFIE

1. AMMON R., DISCHERE W. — Fermente — Hormone — Vitamine, vol. II, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974.
2. BALOESCU C., STERESCU M. — Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate în controlul medicamentelor, Ed. medicală, București, 1975.
3. BEST-TAYLOR M. B. — Bazele fiziologice ale practicii medicale, Ed. medicală, București, 1968.
4. DUNCAN G. — Bolile metabolismului, vol. I, Ed. medicală, București, 1966.
5. FRAGNER J. — Vitamine. Chemie und biochemie, VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena, 1965.

6. GUREVICH, J. J., OGORODNOVA O. A., ZHERBINA O. R., ROZENTSVEIG P. B. — Stabilization of infection solutions containing vitamins and other medicinal substances, *Apt. Delo.*, 1966, 1, 29—34.
7. GOODMANN L., GILLMANN ALF. — The Pharmacological basis of therapeutics, MacMillian Company, New York, 1966.
8. KNOBLOCH E. — Physikalisch-Chemische Vitamin Bestimmungs Methoden, Akademie-Verlag G H, Berlin, 1963.
9. MANTA I. — Biochimie medicală, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965.
10. MORAIT GH. — Controlul analitic cantitativ al medicamentului, Ed. medicală, Bucureşti, 1977, p. 112.
11. OERIU S. — Biochimie medicală, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1974.
12. POPOVICI ADRIANA, PAPP I., ROGOŞCĂ MARIA, ARON ANA — Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile în prezenţa unor substanţe auxiliare, *Farmacia (Buc.)*, 1978, *XXVI*, 3, 129—135.
13. POPOVICI ADRIANA, RISTEA I., ROGOŞCĂ MARIA, TÖCKES B., PAPP I., DUDUTZ GY, SUCIU GABRIELA, LUNGU VERONICA, OLARIU M. — Noi preparate polivitaminate lichide pentru uz pediatric, vol. de rezumate de la Al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 1979, 25.—27.X.
14. POPOVICI ADRIANA, RISTEA I., TÖKES B., PAPP I., ROGOŞCĂ M., SUCIU G., DUDUTZ GY. — Cercetări în vederea realizării unor preparate farmaceutice polivitaminate, Sesiunea ştiinţifică anuală de comunicări a Centrului de cercetări medicale Tg. Mureş, 4.IX.1976.
15. POPOVICI ADRIANA, RISTEA I., TÖKES B., ROGOŞCĂ M., SUCIU G., PAPP I., LUNGU V. — Studii în vederea condiţionării unor preparate de uz pediatric, comunicare la Simpozionul de la Timişoara, septembrie 1978.
16. POPOVICI ADRIANA, PÎRCIU VALERIA, KOVACS A. — Studiul conservării şi cedării vitaminelor din complexul B din diferite geluri, *Farmacia (Buc.)*, 1975, *XXIII*, 4, 205—214.
17. STROHECKER R., HENNING M. H. — Vitamin-Bestimmungen, Herausgeber E. Merck A. G. — Darmstadt Verlag-Chemie Grub H., 1963, p. 127.
18. TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Unele aspecte ale cercetării interacţiunilor dintre vitamine prin metoda polarografică, Comunicat la Simpozionul Interacţiunii medicamentoase, mai 1976, Cluj-Napoca.

SUMMARY

Adriana Popovici, Gy. Dudutz, Brigitte Singer — THE AVAILABILITY OF PYRIDOXIN IN SOLUTIONS

A study was carried out concerning the influence of binary pyridoxin mixtures with various hydrosoluble vitamins (B_1, B_2, C, PP) and of certain auxilliary substances on the release of vitamin B_6 through semipermeable membranes. Some of the molecular complexes between vitamins and certain auxilliary substances, mentioned in the speciality literature, may influence the transfer process.

Thus, nicotinamide, glucose, sorbitol and L-cysteine chlorhydrate favour the release of pyridoxin from the solution, whereas thiamine, riboflavin and saccharose in high concentrations diminish it. The macromolecular compounds used as adjuvants such as polyvinyl alcohol, sodic carboxymethylcellulose and Tween-20 mediate the release of vitamin B_6.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, Г. Дудуц, Бригите Зингер — НЕСВЯЗАННОЕ СОСТОЯНИЕ ПИРИДОКСИНА В РАСТВОРАХ

Авторы исследовали влияние бинарных смесей пиридоксинов в различных водорастворимых витаминах (B_1, B_2, С и PP), а также некоторых добавочных веществ — на утрату витаминов B_6 через полупроницаемые мембраны. Было отмечено, что некоторые из упоминаемых в литературе комплексов — между витаминами и различными добавочными препаратами — могут оказывать влияние на процесс передачи.

Так, например, никотинамид, глюкоза, сорбитол и хлоргидрат Л.-цистеина благоприятствуют передаче пиридина из растворов, в то время как тиамин, рибофлавин и сахароза в больших концентрациях ее снижают.

Применяемые как добавочные макромолекулярные производные, какими являются поливиниловый спирт, натриевая карбоксилметил целлюлоза и Tween-20 являются посредниками утраты витамина B_6.

Cercetări experimentale asupra toxicității warfarinei

Letiția Popa, Lidia Popa, Irina Popa

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat comparativ toxicitatea warfarinei, α-naftiltioureei și fluoroacetatului de sodiu, în experiment acut și subcronic, la șoareci albi.*

Datele experimentale obținute evidențiază toxicitatea acută mult mai scăzută a warfarinei comparativ cu α-naftiltioureei și a fluoroacetatului de sodiu. După administrarea repetată a unor fracțiuni mici din DL_{50} s-au constatat diferențe cantitative ale efectelor toxice înregistrate. În aceste condiții, toxicitatea warfarinei crește de 8—12 ori, în timp ce la ceilalți derivați, de 2—3 ori.

Warfarin
Toxicitate

Epoca contemporană se caracterizează printr-o largă utilizare a produselor chimice în toate sectoarele economice, mai ales în agricultură, unde se folosesc insecticide, fungicide, ierbicide, raticide, îngrășăminte chimice etc. Marea majoritate a acestor substanțe prezintă un grad ridicat de periculozitate pentru sănătate.

Contaminarea mediului înconjurător cu produse raticide se înscrie printre problemele de actualitate pentru specialiști. Aceste substanțe cu o importantă economică și sanitară considerabilă, fiind utilizate în scopul limitării pierderilor de produse alimentare și pentru prevenirea bolilor transmise omului și animalelor domestice.

Cunoașterea toxicității substanțelor raticide prezintă interes atît pentru toxicologia clinică, prin posibilitatea producerii de intoxicații acute, cît și pentru toxicologia sanitară, în vederea evaluării nocivității reziduurilor de pe produsele alimentare contaminate în urma deratizărilor. Printre cele mai active și mai utilizate raticide se înscriu compușii de 4-hidroxicumarină (warfarina, cumaclor etc.) de tiouree (α-naftiltioureea : ANTU) și de acid fluoroacetic. Literatura de specialitate semnalează o mare variație de acțiune a acestor compuși la diferite specii de animale, chiar și la rozătoare (2, 4).

Pentru a se aduce unele precizări referitoare la toxicitatea compușilor din grupa 4-hidroxicumarinei s-au efectuat cercetări experimentale asupra toxicității acute și subcronice a warfarinei, comparativ cu ANTU și fluoacetatul de sodiu.

MATERIAL ŞI METODĂ

Toxicitatea acută s-a cercetat prin determinarea valorii DL_{50} la şoareci albi, pe cale orală, aplicîndu-se metodologia clasică (3). Experimentele subcronice s-au efectuat pe mai multe loturi de şoareci, alcătuite din cîte zece animale cu greutatea medie apropiată de 23 g. Substanţele s-au administrat zilnic, pe cale orală, cu sonda, în doze diferite, timp de 20 de zile. La şase loturi s-a administrat warfarină în fracţiuni din DL_{50} cuprinse între 1/8 DL_{50} şi 1/100 DL_{50} ; la trei loturi s-a administrat ANTU în doze apropiate de 1/5 DL_{50}, 1/20 DL_{50} şi 1/50 DL_{50}, iar la alte două loturi s-a administrat fluoroacetat de sodiu în doze apropiate de 1/10 DL_{50} şi 1/20 DL_{50}. S-a urmărit timpul de apariţie a simptomelor intoxicaţiei şi letalitatea animalelor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Prin experimentele acute efectuate s-au stabilit valorile DL_{50} : pentru warfarină 675 mg/kilocorp, pentru ANTU 50 mg/kilocorp, iar pentru fluoroacetatul de sodiu 18 mg/kilocorp.

Rezultatele privind letalitatea animalelor în experimentele subcronice (exprimată în procente) sînt prezentate în tabelul I. Din aceste date se constată că, în urma administrării repetate de warfarină, letalitatea înregistrată nu este în funcţie de valoarea dozei totale însumate. Astfel la doze zilnice foarte mici (1/40 DL_{50}, 1/80 DL_{50} şi 1/100 DL_{50}) s-a înregistrat o letalitate crescută (20—50%), după 6 administrări, în timp ce după administrarea unei doze unice cu valoarea 6 × 1/40 DL_{50} nu s-a înregistrat letalitate. Dacă toxicitatea substanţei ar fi consecutivă sumării dozelor, letalitatea de 50% la dozele menţionate anterior ar trebui să se înregistreze după 40, 80, respectiv 100 de administrări. Se constată însă că letalitatea de 50% se instalează după 5, respectiv 7 administrări. La o doză unică de 4,5 mg/animal nu se înregistrează letalitate, în timp ce după administrarea acestei doze în 10 fracţiuni zilnice se produce o letalitate de 100%. Constatări asemănătoare s-au făcut şi în cazul administrării repetate a unor doze şi mai mici, de 0,225 mg/animal şi 0,18 mg/animal. În domeniul acestor doze, gravitatea efectelor toxice este mult mai pronunţată comparativ cu dozele mai mari.

Deci, în condiţiile administrării repetate a unor doze foarte mici, warfarina este de 8—12 ori mai toxică decît după o administrare unică. Această comportare o interpretăm prin cumularea efectelor ei specifice la nivelul coagulabilităţii sîngelui, prin perturbarea unor procese metabolice (1, 5). Ca o dovadă în plus a cumulării efectelor warfarinei sînt rezultatele analizei toxicologice pe ţesuturi, care infirmă posibilitatea cumulării dozelor repetate.

În experimentele cu ANTU şi fluoroacetat de sodiu s-a constatat că efectele toxice sînt într-o mai strînsă dependenţă de doză şi de timpul de administrare, îndeosebi la doze mari (1/5 DL_{50}, 1/10 DL_{50}). La doze apropiate de 1/20 DL_{50} în cazul ambelor substanţe, letalitatea de 50% se instalează după 12 administrări, iar letalitatea de 100% după 18 administrări. Cu toate că ANTU şi fluoroacetatul de sodiu sînt substanţe cumulative, letalitatea de 50% s-a înregistrat la o doză totală mai mică decît DL_{50}, aceasta datorită şi sumării unor efecte toxice specifice cu scăderea toleranţei organismului, dar într-o măsură mult mai mică decît în cazul warfarinei.

Tabelul I

	Nr. loturi	Fracțiunea din DL_{50}	Doza mg/ șoarece/zi	Numărul de administrări																	
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Warfarină	1	1/8	2,20				60			80	90	100										
	2	1/10	1,80			40	50	80	90		100											
	3	1/20	0,90			30	60	70		80		90	100									
	4	1/40	0,45			20	40	50		70		80	100									
	5	1/80	0,225				20		40	50			60	80	100							
	6	1/100	0,18					10	20	40	60		90		100							
ANTU	7	1/5	0,50					20	30	50	60	80	90	100								
	8	1/20	0,12						10		20		30	40	50	60	70		80			100
	9	1/50	0,05								10		20		30			40	50			70
Fluoro-acetat de sodiu	10	1/10	0,02				10	20	30		40		60	70	80	100						
	11	1/20	0,01						10		20	40			50	60		80			90	100

CONCLUZII

Datele experimentale obținute evidențiază diferențe mari ale toxicității acute a warfarinei, α-naftiltioureei și fluoroacetatului de sodiu la șoareci albi.

Analizînd comparativ toxicitatea subcronică a warfarinei, α-naftiltioureei și fluoroacetatului de sodiu se constată deosebiri cantitative referitoare la relația doză totală administrată — efecte înregistrate. Toxicitatea subcronică a warfarinei la doze mici este mult mai mare decît a α-naftiltioureei și a fluoroacetatului de sodiu. Aceste date subliniază riscul pe care îl prezintă contaminarea apei și a produselor alimentare cu substanțele raticide cercetate.

Articol intrat în redacție la 28.II.1980.

Indicele de clasificare : 615.771.6—099

BIBLIOGRAFIE

1. BELL G. R., SADOWSKI J. A., MATSCHINER J. T. — Biochemistry 1972, vol. 11, 10, 1 959—1 961.
2. CLARKE E. C., CLARKE M. L. — Veterinar medizinische Toxikologie, Iena, 1968, p. 271—276.
3. GALEA V., ARIEȘAN MARIA, POPA LETIȚIA — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 8, 449—455.
4. NIEDNER R., KAYSER M., RENTER N., MEYER F., PERKOV W. — *Arzneimittel-Forschr.* (Drug. Res.), 1973, *23*, 1, 102.
5. STEWART C. P., STOLMAN A. — Mechanism and Analytical Methods Academic Press, New York, Londra, vol. I, 1960, p. 119.

SUMMARY

Letiția Popa, Lidia Popa, Irina Popa — EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON THE TOXICITY OF WARFARIN

A comparative study was carried out on the toxicity of warfarin, α-naphthylthiourea and sodium fluoroacetate, in acute and subchronic experiments in white mice.

The experimental data obtained prove that the acute toxicity of warfarin is much lower than that of α-naphthylthiourea and sodium fluoroacetate. Quantitative differences in the toxic effects were recorded after repeated administration of small LD_{50} fractions. Under these conditions the toxicity of warfarin increases 8 to 10-fold whereas that of the other two derivatives only 2 to 3-fold.

РЕЗЮМЕ

Летиция Попа, Лидия Попа, Ирина Попа — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ФАРФАРИНА

Авторы подвергли сравнительному исследованию токсичность фарфарина, альфа-нафтилтиоуреи и флюороацетата натрия в остром и подхроническом эксперименте, производя соответствующие опыты на белых мышах.

Полученные экспериментальные данные указали на значительно сниженную острую токсичность варфарина по сравнению с альфа-нафтилткомочевиной и и флюороцетом его натрия. После повторного введения мелких фракций $Дл_{50}$ было констатировано количественное различие отмеченных токсических результатов.

В этих условиях токсичность варфарина превышается в 8—12 раз, в то время как у 2 других производных — в 2—5 раз.

Tratamentul adenomului de prostată și al sechelelor după adenomectomie cu planta Xanthium spinosum L

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca,

Gh. Petrișor, Clinica urologică (conf. dr. **Gh. Petrișor**), I.M F. Cluj-Napoca

REZUMAT *Încurajați de acțiunea complexă a extractului plantei* Xanthium spinosum L — *care are efecte anticongestivante, epitelizante, cicatrizante și dezinfectante asupra mucoasei — și stimulați de lipsa toxicității și a reacțiilor adverse, autorii întreprind un studiu clinic pentru tratarea adenomului de prostată, al prostatitei, cistopielitei și litiazei renale, pe un lot de 185 bolnavi.*

Cercetările clinice relevă efecte foarte bune, dispărînd total simptomele manifestate înainte de începerea tratamentului cu acest extract în proporție de 80% din cazuri; efectele bune au constat din reducerea simptomelor și a polakiuriei la 1, rareori 2 (pe noapte), rezultate care s-au înregistrat la 13,51% din cazuri.

Se remarcă un aspect deosebit de pozitiv și anume faptul că la bolnavii care sufereau de cistopielite colibacilare, după tratament urocultura a fost sterilă.

Toleranța extractului a fost foarte bună, chiar și atunci cînd s-au utilizat doze mari și de lungă durată (6—18 luni), fără să se înregistreze intoxicații sau să se producă modificări asupra organelor vitale și a constantelor biologice.

Prostată
Adenom
Tratament chirurgical
Extracte
Plante

Planta *Xanthium spinosum L* este cunoscută sub numele de ghimpe, holeră (1), fiind considerată o buruiană spinoasă greu de combătut. Ea conține ca principii active : derivați fenilpropanici (acid cafeic și clorogenic), fitosteroli, saponine triterpenice nehemolitice, tanin catehic și ulei volatil (6).

Inspirați din medicina populară iugoslavă care folosește ghimpele în unele afecțiuni ale căilor urinare, în special în bolile de șezut (prostată) și încurajați de acțiunea complexă a extractului acestei plante, cu efecte anticongestivante, epitelizante, cicatrizante și dezinfectante asupra mucoasei și stimulați în lipsa toxicității (5) și a reacțiilor adverse, am întreprins studiul clinic pentru a constata justețea observațiilor empirice asupra afecțiunilor de prostată.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materia primă a fost constituită din partea aeriană a plantei *Xanthium spinosum L.*, recoltată din jud. Cluj, care a fost uscată și mărunțită mai mare. Din materia astfel pregătită am preparat extractul după o metodă proprie.

Mod de administrare. De 1—2 ori pe zi cîte 60—80 picături, înainte de masă.

Constatări biologice. Examenul hematologic s-a făcut în sîngele recoltat pe heparină de la bolnavi, iar electroliții din urină și serul bolnavilor au fost determinați prin metoda de absorbție atomică, la un aparat Elmer-Perkin 300.

Experimentarea clinică. Avînd în vedere că afecțiunile de prostată sînt foarte frecvente la vîrstnici, la care nu întotdeauna se poate interveni chirurgical din cauza afecțiunilor cardiace, a stării generale alterate sau a altor contraindicații de diverse cauze (hepatite, diabet grav), am luat în studiu un lot de 185 bolnavi suferind de cistopielite colibacilare, cu *Proteus* și *Klebsiella*, de prostatită, litiază renală și adenom de prostată cu vechime de 1—20 ani (8, 9) cu diverse dimensiuni (de la o prună, pînă la o mandarină), unele din ele fiind asociate cu fenomene de adenomită (prostată mai dură la palpare), calculi la vezica urinară (de mărimea unei alune americane, pînă la cea a unui ou de găină) sau leuconevraxită (scleroză în plăci), manifestată prin polakiurii nocturne (2, 3, 4), uneori cu retenție intermitentă de urină sau incontinență, hematurie, usturimi pe uretră, tenesme vezicale și sondă la purtător și cu sechele după adenomectomie, la care au apărut polakiurii și disurii accentuate.

De asemenea am urmărit constantele biologice, toleranța extractului și reacțiile adverse.

Majoritatea bolnavilor, înainte de tratamentul cu extract, s-au tratat cu Depostat, Raveron, Distilben, Stilbestrol (10, 11), Honvan, Androcour, Furantoin, Negram și Biseptol, constatîndu-se numai o ușoară ameliorare, de scurtă durată, nu și vindecare.

Tratamentul bolnavilor cu extractul plantei s-a făcut pe un interval de 6—18 luni.

Apreciind repartizarea după vîrstă, lotul de 185 bolnavi cu afecțiunile menționate se distribuie astfel : 20—30 ani — 6 bolnavi ; 30—40 ani — 10 bolnavi ; 40—50 ani — 15 bolnavi ; 50—60 ani — 29 bolnavi ; 60—70 ani — 65 bolnavi ; 70—80 ani — 53 bolnavi ; 80—85 ani — 7 bolnavi.

Evaluarea rezultatelor s-a făcut după următoarele criterii : *rezultate foarte bune*, cu dispariția totală a simptomelor existente înaintea începerii tratamentului cu extractul plantei *Xanthium spinosum L.* ; *rezultate bune*, cu reducerea simptomelor și a polakiuriilor la una, rareori două urinări pe noapte ; *rezultate negative*, cu persistența simptomelor după tratamentul cu extractul plantei.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Extractul plantei *Xanthium spinosum L.* s-a dovedit eficace la majoritatea bolnavilor, în proporție de 80% corijînd polakiuria nocturnă, hematuria, retenția urinară, cistopielita colibacilară, litiaza renală, prostatita.

La 13,51% dintre bolnavi rezultatele sînt bune, reducîndu-se polakiuria la una, rareori două urinări pe noapte. Dacă însumăm rezultatele foarte bune şi bune constatăm că extractul plantei are efecte pozitive în proporţie de 93,51%, din totalul bolnavilor la care a fost administrat.

Tabelul I

Rezultatele tratamentului cu extractul planta Xanthium spinosum L în afecţiunile de prostată şi a căilor urinare

Afecţiunea	Vechimea, numărul polakiuriilor nocturne, retenţii, hematurii, sondă, sechele postadenomectomie şi calculi la vezica urinară	Numărul cazurilor	Rezultate		
			Foarte bune	Bune	Negative
Abdomen de prostată	1–2 ani (2–3 polikiurii)	23	17	6	—
	2–5 ani (3–5 polakiurii)	54	44	10	—
	5–10 ani (5–10 polakiurii)	26	26	—	—
	10–20 ani (10–15 polakiurii)	18	16	2	—
	Cu hematurie	4	2	2	—
	Cu sondă la purtător	10	9	1	—
	Cu calculi la vezica urinară	10	—	—	10
	Scleroză în plăci (leuconevraxită)	1	—	—	1
	Sechele după adenomectomie la care au apărut polakiuriile şi disurie accentuată	7	7	—	—
Prostatită	2–5 polakiurii nocturne	21	17	4	—
Cistopielită	Cu *E. coli* + *Proteus vulgaris*	5	5	—	—
	Cu *Klebsiella*	1	—	—	1
Litiază renală	Nisip + calculi de mărimea piperului	5	5	—	—
	Total	185	148	25	12
	Proporţie %	100	80	13,51	6,49

Remarcăm ca un fapt deosebit de pozitiv că la bolnavii care sufereau de cistopielită colibacilară, urocultura după tratament a devenit sterilă.

La bolnavii care pe lîngă adenom de prostată mai sufereau de calculi la vezica urinară, scleroză în plăci sau infecţii cu *Klebsiella*, după tratament rezultatele au fost negative.

La toţi bolnavii trataţi, pe lîngă efectele menţionate s-a mai constatat că extractul are o foarte bună acţiune diuretică, mărind diureza de 2—3 ori faţă de normal, fără să producă cefalee, astenie sau vărsături (7).

La unii bolnavi care toată viaţa au avut alergie la unele alimente, manifestate cu erupţie cutanată, eritematoasă sau urticariană, după un tratament de 2 luni cu extractul plantei, aceste reacţii au dispărut complet.

Constatări biologice. Bolnavilor cărora li s-au făcut examinările de laborator, atît înainte, cît şi după tratament, rezultatele relevă că nu s-au produs modificări semnificative asupra numărului hematiilor, leucocitelor, hematocritului şi leucogramei (neutrofile, limfocite, eozino-

file, bazofile). Electroliții din serul și urina bolnavilor au prezentat următoarele modificări :

— în *serul bolnavilor* concentrația calciului prezintă o scădere semnificativă, sodiul rămîne nemodificat, iar potasiul și magneziul au prezentat o creștere semnificativă față de examinările anterioare începerii tratamentului cu extractul plantei *Xanthium spinosum L.* ;

— în *urina bolnavilor* tratați, Ca^{2+} a prezentat valori semnificativ crescute, iar K^{+} și Mg^{2+} valori scăzute, pe cînd Na^{+} a rămas la aceleași valori dinaintea tratamentului. Acest fapt scoate în evidență *reținerea* de către organismul uman a electroliților protectori : K^{+} și Mg^{2+} și eliminarea electrolitului Ca^{2+}, iar Na^{+} situîndu-se în limitele normale inferioare, datorită cărora i se pot atribui efecte favorabile asupra aparatului cardiovascular.

Toleranța a fost excelentă ; chiar și atunci cînd s-au folosit doze mai mari (100—200 picături, de 2 ori pe zi) și de lungă durată (6—18 luni), nu s-au înregistrat nici o intoxicație și nici o reacție adversă.

În viitor se impune extinderea cercetărilor și la alte cazuri cu afecțiuni ale prostatei (de altă natură) și cistopielite cu alte tulpini microbiene.

Rămîne ca o sarcină de viitor găsirea unei forme farmaceutice mai adecvate de administrare, sub forma unui extract liofilizat, care să aibă aceleași efecte terapeutice.

CONCLUZII

Din cercetările clinice întreprinse pentru prima oară asupra plantei *Xanthium spinosum L.*, se desprind următoarele concluzii :

1. Extractul are efecte foarte bune în tratamentul adenomului de prostată, al cistopielitelor colibacilare și cu *Proteus vulgaris*, prostatită și litiază renală.

2. Extractul determină *reținerea* selectivă — în serul sanguin — a electroliților protectori ai miocardului : K^{+} și Mg^{2+} și eliminarea de Ca^{2+} care este un element agresiv al miocardului, datorită căruia i se pot atribui efecte favorabile asupra aparatului cardiovascular.

3. Extractul este foarte bine tolerat de organismul uman și nu dă reacții adverse.

BIBLIOGRAFIE

1. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Academiei R. S. România, București, 1968, p. 187.
2. DORFMAN J. R., SHIPLEY REGINALD A. — Androgens, Ed. J. Willey & Sons, New York, 1956.
3. MILCU ȘT. M. — Comunicări prezentate la primul Simpozion al medicamentului românesc, Ed. medicală, București, 1978, p. 207.
4. MILCU ȘT. M., ȚURAI I. — *Med. rom.*, 1946, *1*, 3—7.
5. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, RADU A., BORDAȘ E., ZEIC A., CIUPE M., CHIOREANU V. — Cercetări toxicologice și microbiologice asupra plantei *Xanthium spinosum L.* Rezumatele comunicărilor la cel de-al VII-lea Congres național de farmacie, București, 1979, p. 507—508.
6. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, RADU A., BEDELEANU D., BORZA VICTORIA — Cercetări fito-biochimice asupra plantei *Xanthium spinosum L.* Rezumatele comunicărilor la cel de-al VII-lea Congres național de farmacie, București, 1979, 103—104.
7. POPESCU E. A. — *Produse farmaceutice*, 1979, 47—64.

8. SCHNEIDER H. J., KOBLICEK J. — Die Prostata, G. Thieme-Verlag, Leipzig, 1977.
9. ZIMEL H., ZIMEL ANA, MILCU ŞT. M. — Volumul comunicărilor prezentate la primul Simpozion al medicamentului românesc, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, 246—247.
10. ZIMEL H., MOGOŞ I., MALTEZEANU GR. — *Neoplasma*, 1977, *24*, 5, 553.
11. ZIMEL H., BOCANCEA D. — *Neoplasma*, 1974, *21*, 101.

Articol intrat în redacţie la 19.I.1980

Indicele de clasificare : 616.65—006.55—085.32

SUMMARY

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Gh. Petrişor — THE TREATMENT OF ADENOMA OF THE PROSTATE AND OF ADENOMECTOMY SEQUELAE WITH *XANTHIUM SPINOSUM* L.

Encouraged by the complex action of *Xanthium spinosum* L. extract which has an anticongestive, epithelization, cicatrization and disinfective effect upon the mucosa, and by the absence of toxicity and adverse effects, the authors carried out a clinical study on the treatment with this extract of 185 patients suffering from adenoma of the prostate, prostatitis, cystopyelitis and renal lithiasis.

Very good results were obtained with disappearance of the symptoms observed before beginning the treatment, in 80% of cases ; in 13.51% of cases good results were observed, with diminution of the symptoms and of polyuria to 1 rarely 2 voiding of the bladder per night.

Of particular interest was the fact that in the patients suffering from coli bacillary cystopyelitis, the uroculture was sterile after treatment.

The extract was well tolerated even when used in large doses and for many months (6 to 18), without toxic effects or changes in the vital organs and biologic constants.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Екатерина Андронеску, Г. Петришор — ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЙ АДЕНОМЭКТОМИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАСТЕНИЯ *Xantium spinosum*

На основании благоприятных результатов комплексного действия вытяжки из растения Xantium spinosum обладающей антиконгестивным эпителиализирующим и рубцующим и дезинфицирующим действием на слизистые оболочки и симулируемые отсутствием токсичности и противоположной реактивностью, авторы предприняли клинические исследования для лечения аденомы предстательнной железы, для лечения простатита, цистопиелита и почечнокаменной болезни в группе, состоящей из 185 больных.

Клинические исследования указали на весьма хорошие результаты, обусловив совершенное исчезновение существовавших до начала лечения этим экстрактом явления. Были получены 80% хороших результатов и было констатировано снижение симптомов и полакиурии до 1 и редко 2 раза позывов в ночь — результаты, которые были отмечены у 13,51% случаев.

Были отмечены особо положительные результаты,состоящие в том, что у больных, у которых существовали колибациллярные цистопиелиты, после лечения этим экстрактом урокультура оказалась стерильной.

Переносимость этого лекарства была весьма хорошей, даже тогда, когда применялись весьма большое дозы и весьма продолжительное время: 6—18 месяцев — не было отмечено никаких признаков интоксикации или же каких-либо жизненных изменений биологических констант со стороны важных органов.

REFERAT

FARMACOGENETICA : CÎTEVA NOI REVENDICĂRI, **Werner Kalow**, Pharmacy International, 1980, I, 6, 113—115.

Farmacogenetica apare ca o ştiinţă interdisciplinară, definită ca ştiinţa care se ocupă cu factori ereditari care modifică răspunsul la medicamente. În această definiţie nu este inclusă lezarea genetică produsă de medicamente pe calea interacţiunii acestora cu ADN. Ea a luat fiinţă în 1950, pe baza a trei descoperiri : hemoliza produsă de Primachin şi alte medicamente în deficienţa ereditară de glucozo-6-fosfatdehidrogeneză ; diferenţa dintre indivizi în metabolizarea izoniazidei produsă de deficienţa în acetiltransferază şi paralizia prelungită produsă de succinilcolină în prezenţa variantelor genetice ale colinesterazei plasmatice.

Cînd răspunsurile sînt date de substanţe chimice din mediu, se foloseşte uneori, în timpul din urmă, termenul de „ecogenetică", în scopul lărgirii acestui concept (de exemplu, diareea produsă de lapte, în cazul deficienţei de lactază).

Alte exemple se referă la metabolismul medicamentelor, care este sub influenţa sistemelor enzimatice : oxidaze cu funcţiuni mixte (în literatură MFO), glucuroniltransferază, paraoxonază şi alcooldehidrogenază. MFO constituie principalul mecanism biochimic defensiv faţă de substanţele străine, dar şi pentru capacitatea sa de a activa hepatotoxinele şi precancerigenii. Acest sistem (MFO) este supus schimbării şi adaptării prin inducţia enzimatică. Apar şi diferite varietăţi de citocrom P-450 ale sistemului MFO.

S-a remarcat deficienţa capacităţii de oxidare a sparteinei. De asemenea, s-au constatat unele deficienţe privind genele.

Ultima parte a articolului se referă la alcool ca una dintre substanţele psihoactive cel mai mult cercetată, subliniindu-se variantele genetice ale alcooldehidrogenazei şi ale acetaldehiddehidrogenazei. Se subliniază că există unele elemente genetice în propulsarea unui individ de a deveni alcoolic.

O mare promisiune pentru aplicaţii mai largi cu multe medicamente psihoactive o constituie studiile care utilizează efectele acute ale unor medicamente asupra electroencefalogramei (EEG), remarcîndu-se că şi aceasta este sub control genetic, chiar studiile asupra gemenilor arătînd diferenţe.

I. Popa

Test pentru stabilirea toleranței la picăturile nazale apoase. Nota I

Petra Ban, E. Savopol, Simona Raicu

Facultatea de farmacie și Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetării farmaceutice, București

Epiteliul ciliar intact al foselor nazale constituie factorul esențial în profilaxia și apărarea față de numeroase afecțiuni ale căilor respiratorii superioare (1, 2).

Instilarea unor soluții nazale neadecvate poate altera sau distruge epiteliul ciliar, a cărui regenerare necesită mai multe luni (3, 4).

De aceea, comparativ cu celelalte forme farmaceutice destinate aplicării pe mucoase, picăturile pentru nas trebuie să îndeplinească în plus condiția de a fi tolerate de epiteliul ciliat al mucoasei nazale (5, 6, 7, 8, 9, 10).

Testul de toleranță elaborat de noi constituie o adaptare la studiul soluțiilor nazale a testului pe spermatozoizi folosit pentru evaluarea toleranței la antibiotice. El înlocuiește testul Gallay și Buri care utilizează trahee de cobai.

Metoda Gallay și Buri necesită sacrificarea unui număr mare de cobai ; ea constă în aprecierea în funcție de timp (minimum 20 minute) a activității ciliare la nivelul inelelor traheei de cobai.

Determinările trebuie efectuate într-un ritm susținut și cu maximă acuratețe, pentru ca stratul ciliar să nu sufere modificări înainte de a veni în contact cu medicamentul.

Testul propus de noi se bazează pe comportarea spermatozoizilor de bovine în contact cu preparatul de analizat, care își continuă mișcarea în cazul preparatelor compatibile sau rămîn imobile cînd preparatul este incompatibil. Vitalitatea spermatozoizilor se urmărește la microscop, la interval de 1 oră, primele 3 ore, apoi din 3 în 3 ore, timp de 48 de ore, la o temperatură de aproximativ 37°, față de un martor constituit din spermatozoizi în mediu nutritiv păstrat în aceleași condiții cu probele.

Pentru a elimina efectul eventualelor variații și a face posibilă compararea unitară a rezultatelor obținute, s-a introdus noțiunea de mobilitate relativă (Mr).

Ea reprezintă raportul dintre durata mobilității spermatozoizilor în soluția testată și durata mobilității spermatozoizilor în mediul nutritiv (proba martor).

Din compararea rezultatelor pe testul Gallay și testul cu spermatozoizi, durata mobilității cililor acceptată de Gallay de minimum 20 de minute corespunde la o mobilitate relativă a spermatozoizilor de 0,50.

Valoarea testului nostru a fost pusă în evidență comparativ cu procedeul Gallay prin studiul tonicității pH-ului și a unor sisteme tampon, care intră în compoziția unor picături nazale apoase.

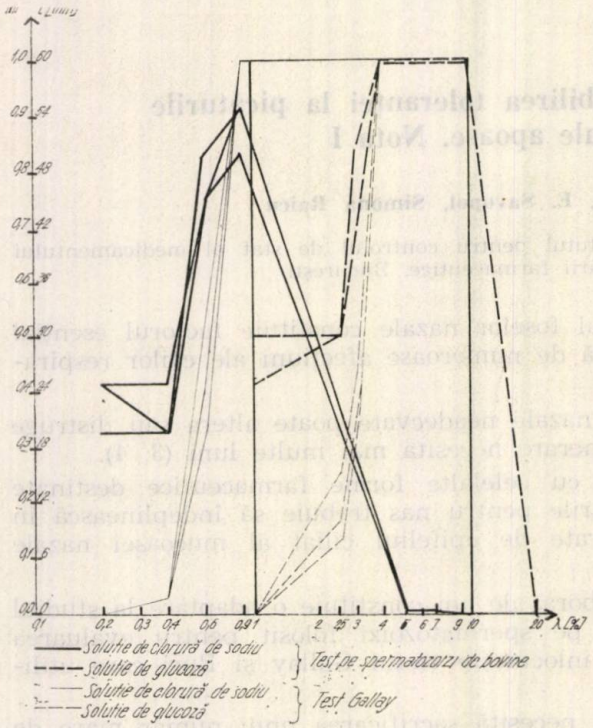


Fig. 1

1. *Influența tonicității*

Experimentările s-au efectuat asupra unor soluții de clorură de sodiu (0,2—10%) și a unor soluții de glucoză (1—20%).

Rezultatele determinărilor pentru soluțiile de clorură de sodiu sînt prezentate în tabelul I și prelucrate grafic în figura 1.

Din tabelul I, respectiv figura 1 se constată:

La durata de 20 de minute, considerată în testul Gallay ca timp minim acceptabil pentru produse bine tolerate, corespunde concentrația de 0,6% clorură de sodiu în timp ce la aceeași concentrație, mobilitatea relativă a spermatozoizilor este în jur de 0,75.

— Sensibilitatea testului pe spermatozoizi este considerabil mai mare, deoarece în timp ce durata bătăilor în testul Gallay este puțin influențată la concentrații între 0,9% și 10% clorură de sodiu, mobilitatea relativă a spermatozoizilor scade de la 0,83 la soluția izotonică, pînă la 0,08 pentru soluții peste 5%.

— Ca și în testul Gallay, reactivul biologic nu influențează semnificativ rezultatele, ceea ce asigură reproductibilitatea acestora.

Rezultatele determinărilor pentru soluțiile de glucoză sînt prezentate în tabelul II și prelucrate grafic în figura 1.

Din tabelul II, respectiv figura I, se constată :

— La durata de 20 minute, considerată în testul Gallay ca timp minimum acceptabil pentru produsele bine tolerate, corespunde concentrația de 5% glucoză, în timp ce la aceeași concentrație mobilitatea relativă a spermatozoizilor este în jur de 0,83.

— În cazul măririi concentrațiilor de glucoză de la 10% la 20%, mobilitatea relativă a spermatozoizilor scade considerabil, de la 1 la 0,08, în timp ce în testul Gallay diferențele nu sînt semnificative.

Tabelul I

Testarea toleranței la soluțiile de clorură de sodiu

Concentrația / Tip test / Nr. determinării	0,2%		0,4%		0,6%		0,9%		5%		7%		10%	
	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr
1	0	0,42	0	0,42	20	0,75	60	0,83	60	0,08	60	0,08	60	0
2	0	0,33	2	0,33	30	0,83	60	0,92	60	0,08	60	0,08	60	0
3	0	0,42	2	0,33	20	0,75	60	0,92	60	0,08	60	0,08	60	0
4	0	0,42	2	0,42	25	0,75	60	0,92	60	0,08	60	0,08	60	0
Media	0	0,40	1,5	0,37	23,75	0,77	60	0,88	60	0,88	60	0,06	60	0

Tabelul II

Testarea toleranței la soluțiile de glucoză

Concentrație/pH / Tip test / Nr. determinării	2,5%/6,8		3%/6,8		4%/6,9		10%/6,5		20%/6,2	
	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermatozoizi de bovine Mr
1	10	0,50	20	0,83	60	1	60	1	60	0,08
2	8	0,50	20	0,83	60	1	60	1	60	0,08
3	15	0,50	25	0,75	60	1	60	1	60	0,08
4	10	0,50	20	0,83	60	1	60	1	60	0,80
Media	10,75	0,50	21	0,81	60	1	60	1	60	0,08

Tabelul III

Testarea toleranței la tampon fosfat Menghini

pH	5,30		6,05		6,45		6,85		7,05		7,30		7,60	
Tip test / Nr. determinării	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr
1	5	0	12	0,08	26	0,33	40	0,83	45	1	40	0,83	38	0,75
2	5	0	11	0,08	20	0,25	35	0,83	41	1	40	0,83	40	0,83
3	5	0	11	0,08	23	0,28	37	0,83	43	1	40	0,83	40	0,80
4	5	0	12	0,08	23	0,28	38	0,83	43	1	40	0,83	40	0,80
Media	5	0	11,50	0,08	23	0,28	37	0,83	43	1	40	0,83	39,5	0,79

Tabelul IV

Testarea toleranței la tampon acid boric-borax Menghini

pH	6,3		6,18		7,2		7,65		8,05		8,50	
Tip test / Nr. determinării	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr	Gallay t (min.)	Spermato-zoizi de bovine Mr
1	2	0,17	4	0,33	23	0,67	18	0,50	12	0,08	6	0
2	2	0,25	5	0,33	21	0,67	19	0,50	11	0,08	6	0
3	2	0,21	4	0,33	21	0,67	19	0,50	11	0,08	6	0
4	2	0,21	5	0,33	20	0,67	19	0,50	12	0,08	6	0
Media	2	0,21	4,50	0,33	20,50	0,67	18,75	0,50	11,50	0,08	6	0

— Supravieţuirea spermatozoizilor în concentraţii de glucoză pînă la 10% corespunde afirmaţiilor unor cercetători care demonstrează, prin metoda hematocritului, izotonicitatea soluţiilor de glucoză 10%.

— Se constată şi în cazul soluţiilor de glucoză reproductibilitatea rezultatelor obţinute pe spermatozoizii proveniţi de la indivizi diferiţi.

Comparînd rezultatele din tabelele I şi II, se observă că durata de viabilitate a spermatozoizilor în mediile izotonice de clorură de sodiu, respectiv de glucoză, se apropie de durata de viabilitate a spermatozoizilor în mediul nutritiv.

Valoarea acestui raport, mobilitatea relativă a spermatozoizilor, este suficient de semnificativă pentru evaluarea fără echivoc a rezultatelor testului.

2. *Influenţa pH-ului şi a sistemelor tampon*

Mucoasa nazală are un pH cuprins între 6,5 şi 7,5 fără să varieze semnificativ în cazul afecţiunilor foselor nazale, datorită faptului că mucusul secretat are un pH de 7—8 şi este dotat cu un sistem tompon foarte activ.

Variaţii mai mari de pH determină modificarea activităţii cililor.

Aceasta impune ca, la prepararea picăturilor nazale, să se urmărească respectarea pe cît posibil a pH-ului fiziologic, folosindu-se după caz soluţii sau sisteme tampon potrivite.

Dacă este necesară tamponarea soluţiilor apoase nazale, alegerea sistemului tampon ridică probleme datorită diferenţei comportării cililor mucoasei nazale faţă de substanţele care constituie tamponul.

În acest scop, am studiat în paralel atît pe trahee de cobai, cît şi pe spermatozoizi, sisteme tampon fosfat cu pH între 5,30 şi 7,60 şi sisteme tampon acid boric — borax cu pH între 6,30 şi 8,50.

Rezultatele experimentărilor sînt prezentate în tabelele III şi IV.

Criteriile de apreciere a rezultatelor au fost aceleaşi ca în cazul studiului influenţei toxicităţii, considerînd ca pH minim acceptabil pH-ul care a permis mobilitatea cililor traheei de cobai minimum 20 de minute, respectiv o mobilitate relativă a spermatozoizilor de 0,50.

Din rezultatele prezentate se observă o comportare comparabilă la pH 6,85—7,05, în cazul tamponului fosfat şi o reducere a duratei mobilităţii, atît la cilii de pe mucoasa traheei de cobai, cît şi a spermatozoizilor în cazul folosirii tamponului acid boric — borax (fig. 2).

Din tabelul III reiese o bună compatibilitate a soluţiilor tampon fosfat, atît cu cilii, cît şi cu spermatozoizii în gama de pH-uri 6,85—7,60.

Din tabelul IV rezultă că pH-ul care permite o durată minimă de mobilitate atît a cililor, cît şi a spermatozoizilor, este situat la neutralitate (pH = 7,2).

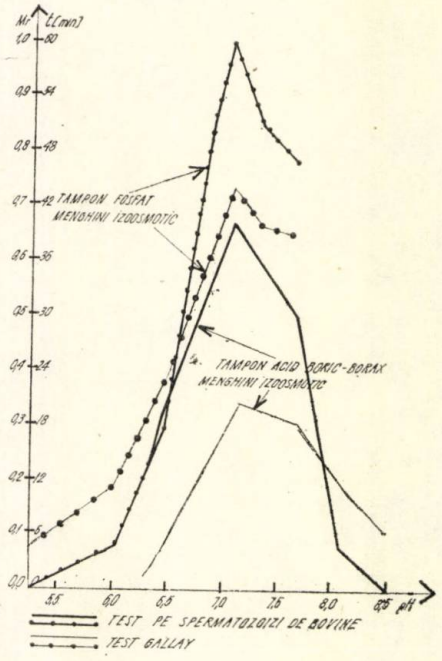


Fig. 2

În cazul rinogutelor, rezultatele privind influenţa toxicităţii şi a reacţiei mediului au urmărit să demonstreze prin suprapunerea rezultatelor ambelor metode, posibilitatea continuării studiului numai pe spermatozoizi.

CONCLUZII

S-a realizat un test pentru stabilirea toleranţei la picăturile nazale apoase.

S-a studiat toxicitatea unor picături nazale apoase cu ajutorul clorurii de sodiu şi al glucozei şi s-a stabilit valoarea testului propus de noi.

S-a urmărit influenţa pH-ului şi a unor sisteme tampon folosite în prepararea picăturilor nazale apoase prin acelaşi test şi s-au demonstrat avantajele lui.

BIBLIOGRAFIE

1. FABRICANT N. D. — *J. Amer. med. Sci.*, 1954, 228, 4, 465—468.
2. FABRICANT N. D. — *J. Amer. med. Sci.*, 1955, 230, 4, 436—438.
3. GALLEY C. — *Pharm. Acta Helv.*, 1969, 7, 35, 358—375.
4. MARIMANOFF A. — *Farmaco, Ed. pat.*, 1962, *17*, 9, 491—503.
5. DRUMBACH P. E., KAPETAMIDIS I., MIRIMANOFF A., PALEY A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1965, *40*, 7, 432—440.
6. BURI, GUMMA A., MIRIMANOFF A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1966, 41, 480—485.
7. MIRIMANOFF A. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1969, *24*, 11, 671—683.
8. WAYER M. s.a. — Gyogyszereszet, 1965, 1, 14—17.
9. GUILLERM R. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1972, *27*, 1, 3—18.
10. SCHLEPPY C. A., ETTER J. CL. — *Pharm. Acta Helv.*, 1976, *51*, 9, 246—249.

Articol intrat în redacţie la 14.XII.1979.

Indicele de clasificare : 616.211—085.417.2

Cercetări în seria tenilidenhidrazidelor (II). Sinteză, studii fizico-chimice și farmacodinamice asupra unor tenilidenhidrazide ale acidului p, p'-difenilsulfon-dicarboxilic

Aurora Morait, Al. Mavrodin

Laboratorul de chimie organică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-au sintetizat 4 noi compuși din clasa tenilidenhidrazidelor acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic.*

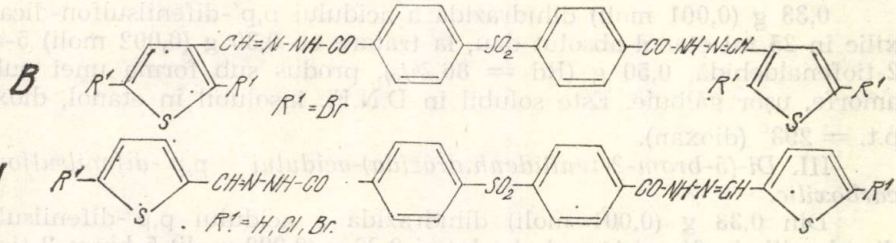
Asupra compușilor obținuți s-au efectuat determinări chimice cantitative de C, H, N, S, spectre în I.R. și s-au făcut atribuirile formulelor moleculare.

Compușii au fost testați pe un grup de eubacterii, evidențiindu-se o acțiune antibacteriană crescută față de unele specii din genul Shigella, Salmonella *și* Escherichia.

Această activitate mărită a fost atribuită creșterii numărului de grupări hidrazidice, tienilice, ca și prezenței bromului substituit pe nucleul tiofenic.

Sulfonamide

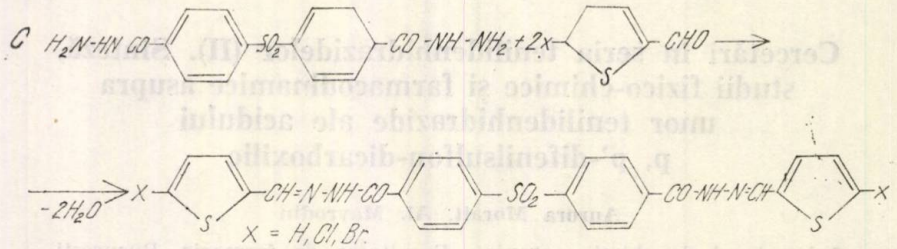
În continuarea cercetărilor (1,2) privind sinteza unor noi tenilidenhidrazide (I), ne-am propus să urmărim în ce măsură simetria în clasa derivaților difenilsulfonei determină modificări ale activității biologice. În acest sens, ne-am propus să efectuăm sinteza și cercetarea activității unor noi tenilidenhidrazide ale acidului p,p'-difenisulfondicarboxilic, de formulă generală :



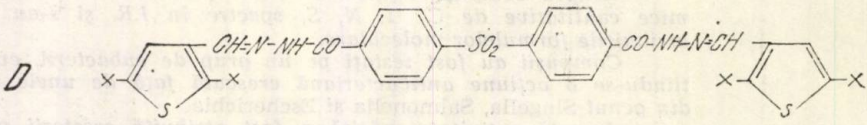
Am avut în vedere concluziile unor cercetători (3—6) care atribuie o importanță deosebită prezenței grupării —C—NH—N=C< în molecula
‖
O
unor numeroase medicamente cu activitate biologică și totodată am

urmărit în ce măsură prezența acestei grupări multiplicată, alături de nucleul difenilsulfonei și de nucleul tiofenic, de asemenea multiplicați, produce modificări în activitatea farmacodinamică.

Pentru sinteza noilor compuși s-a folosit reacția de condensare a aldehidelor tiofenice (2-tiofenaldehida, 5-clor-2-tiofenaldehida, 5-brom-2-tiofenaldehida și 2,5-dibrom-3-tiofenaldehida) cu dihidrazida acidului difenilsulfondicarboxilic în mediu de etanol absolut și încălzire la reflux 30 — 60 minute, după schema :



S-a folosit și 2,5-dibrom-3-tiofenaldehida, rezultînd un compus cu formula :



PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *Di-(2-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic.*

Din 0,66 g (0,002 moli) dihidrazidă a acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic în 25 ml etanol absolut și 0,40 g (0,004 moli) 2-tiofenaldehidă s-au obținut 0,42 g (Rd = 82,30%), produs sub forma unei pulberi amorfe, galben-verzui. Este insolubil în majoritatea solvenților la rece, solubil la cald în etanol, acid acetic ; p.t. = 256° (acid acetic).

II. *Di-(5-clor-2-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic.*

0,33 g (0,001 moli) dihidrazidă a acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic în 25 ml etanol absolut dau, la tratare cu 0,30 g (0,002 moli) 5-clor-2-tiofenaldehidă, 0,50 g (Rd = 86,2%), produs sub forma unei pulberi amorfe, ușor gălbuie. Este solubil în D.N.F., insolubil în etanol, dioxan ; p.t. = 298° (dioxan).

III. *Di-(5-brom-2-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic.*

Din 0,33 g (0,001 moli) dihidrazidă a acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic în 30 ml etanol absolut și 0,38 g (0,002 moli) 5-brom-2-tiofenaldehidă, s-au obținut 0,60 g (Rd = 89,5%), produs sub forma unei pulberi cristaline, de culoare galbenă. Solubil la rece în D.M.F., insolubil în acid acetic, dioxan, etanol ; p.t. = 304° (D.M.F. + apă).

IV. *Di-(2-5-dibrom-3-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic.*

0,33 g (0,001 moli) dihidrazidă a acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic în 25 ml etanol absolut au fost tratate cu 0,54 g (0,002 moli) 2,5-di-

brom-3-tiofenaldehidă ; s-au obținut 0,74 g (Rd = 90,2%) pulbere, de culoare albă, insolubilă în majoritatea solvenților la rece, solubilă la cald în alcool benzilic ; p.t. = 290° (alcool benzilic).

Produșii noi sintetizați au fost purificați prin recristalizări succesive din solvenți adecvați și asupra acestora s-au efectuat o serie de determinări (p.t., solubilitate etc.).

Tabelul I

Rezultatele analizei cantitative a compușilor noi sintetizați

Nr. compușilor	Formula și masa moleculară	C%		H%		N%		S%	
		calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
I	$C_{24}H_{18}O_4N_4S_3$ 522,61	54,73	54,94	3,46	3,55	10,72	10,60	18,40	18,3
II	$C_{24}H_{16}O_4N_4S_3Cl_2$ 591,51	48,72	48,65	2,72	2,80	9,27	9,61	16,26	16,35
III	$C_{24}H_{16}O_4N_4S_3Br_2$ 680,43	42,36	42,45	2,37	2,52	8,23	8,32	—	—
IV	$C_{24}H_{14}O_4N_4S_3Br_4$ 838,24	34,38	34,60	1,68	1,85	6,69	6,72	—	—

Pentru stabilirea constituției noilor compuși, s-au determinat cantitativ elementele C, H, N, S, iar valorile găsite se înscriu în limita erorilor experimentale (tabelul I).

În vederea stabilirii și confirmării datelor analizei cantitative s-au determinat spectrele în IR. Determinările s-au făcut la un spectograf U.R. 10 — Carl Zeiss, Jena, folosind metoda pastilării în bromură de potasiu, într-un domeniu cuprins între 4 000 și 400 cm^{-1}.

În spectrele obținute s-a urmărit prezența grupărilor funcționale din constituția compușilor noi sintetizați, prin benzile de absorbție corespunzătoare, după indicațiile din literatura de specialitate : gruparea sul-

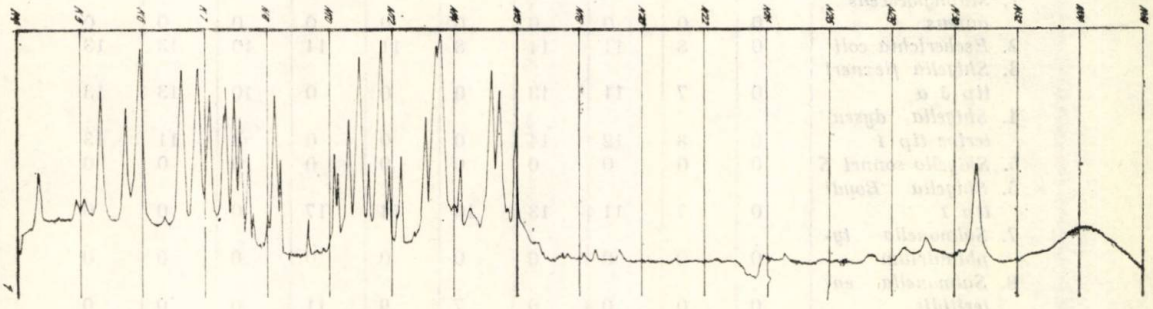


Fig. 1. — Spectrul în IR al compusului II.

fonă (—SO_2—), gruparea amidică (—CO—NH—), gruparea acil-hidrazonă (—CO—NH—N=CH—), nucleul benzenic, tiofenic etc.

Compusul II Di (-5-clor 2-tenilidenhidrazida) — acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic (fig. 1).

Gruparea —SO_2— este evidențiată prin benzile caracteristice de la 1 165 cm^{-1} (ν_1 sim.), 1 328 cm^{-1} (ν_3 asim.) și 506 cm^{-1} (ν_2).

Grupările amidice din acil-hidrazonă prezintă benzile caracteristice la 1 163 cm^{-1} (amidă I), 1 598 cm^{-1} (amidă II), 1 405 cm^{-1} (amidă III), 1 309 cm^{-1} (amidă IV), 635 cm^{-1} (amidă VI) și 607 cm^{-1} (vibrația de deformare a legăturii N—H).

Legătura N—N din gruparea acil-hidrazonă este evidențiată prin banda de la 1 125 cm^{-1}.

Nucleul aromatic este pus în evidență prin benzile de la 3 100—3 000 cm^{-1}, 1 598 cm^{-1}, 1 308 cm^{-1}, 669 cm^{-1}. Banda de la 1 019 cm^{-1} a fost atribuită para-disubstituției nucleului benzenic.

Nucleul tiofenic este evidențiat prin benzile de la 1 309 cm^{-1}, 1 360 cm^{-1} și 825 cm^{-1}.

Prezența clorului este evidențiată prin benzile cu frecvențe cuprinse între 800 și 600 cm^{-1}.

Compusul IV Di-(2,5-dibrom-3-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic. Este analog ca structură cu compusul II, cu deosebirea că halogenul fiind brom, banda caracteristică apare la 575 cm^{-1}.

Testarea activității antibacteriene.

Pentru compușii noi sintetizați s-a determinat acțiunea *in vitro* asupra unor germeni patogeni *(Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Shigella flexneri tip 3 a, Shigella dysenteriae tip 1, Shigella sonnei S., Shigella boydi tip 1, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella Panama, Proteus morgani)* testarea activității antibacteriene fiind făcută prin metoda difuzimetrică pe geloză.

Tabelul II

Rezultatele testării antibacteriene (eubacterii)

Tulpina bacteriană	Martor solvent (DMSO)	Substanța								
		I		II				III		
		Doza de testat μg/disc								
		50	150	300	50	150	300	50	150	300
1. *Staphylococcus aureus*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. *Escherichia coli*	0	8	11	14	8	11	14	10	13	13
3. *Shigella flexneri tip 3 a*	0	7	11	13	0	0	0	10	13	13
4. *Shigella dysenteriae tip 1*	0	8	12	14	0	0	0	8	11	13
5. *Shigella sonnei S*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. *Shigella Boydi tip 1*	0	7	11	13	10	14	17	0	0	0
7. *Salmonella typhimurium*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. *Salmonella enteritidis*	0	0	0	0	7	9	11	0	0	0
9. *Salmonella panama*	0	0	0	0	0	0	0	8	11	13
10. *Proteus morgani*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Rezultatele sînt exprimate prin raza ariei de inhibiție — valori medii pentru doze testate de 50, 150 și 300 μg substanță/disc, comparativ cu martorul solvent.

Solvenţii utilizaţi pentru substanţele studiate au fost propilenglicolul şi dimetilsulfoxidul.

Determinările s-au făcut comparativ cu un martor de creştere (mediul Sauton) şi „martori solvenţi". Rezultatele obţinute sînt prezentate în tabelul II.

Interpretînd datele din acest tabel se poate conchide că substanţele sintetizate manifestă în general o activitate mărită asupra unor eubacterii. Creşterea numărului grupărilor —CO—NH—N=C< duce la o accentuare a activităţii antimicrobiene faţă de toate speciile experimentate.

Compuşii III (Di-(5-brom-2-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic) şi IV (Di-(2,5-dibrom-3-tenilidenhidrazida)-acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic) prezintă o activitate mult mai accentuată asupra *Escherichiei coli* şi a diferitelor specii de *Shigella* experimentale. S-ar părea că aldehida tiofenică bromurată este parţial responsabilă de creşterea activităţii.

Compusul IV prezintă cel mai larg spectru de activitate asupra bacteriilor gram negative, aparţinînd celor 3 genuri din familia enterobacteriaceelor în cadrul cărora se găsesc numeroase specii patogene pentru om şi care produc infecţii enterice grave şi frecvent întîlnite *(Salmonella, Shigella, Escherichia).*

CONCLUZII

S-au sintetizat 4 noi compuşi din clasa tenilidenhidrazidelor acidului difenilsulfon-dicarboxilic.

Produşii sintetizaţi au fost analizaţi, efectuîndu-se determinări cantitative chimice de C, H, N, S, spectre în IR şi, pe baza datelor experimentale coroborate, s-au atribuit formulele moleculare.

S-au efectuat determinări ale activităţii antimicrobiene, punîndu-se în evidenţă o activitate crescută faţă de unele eubacterii din genul *Shigella, Salmonella* şi *Escherichia.* Această creştere a activităţii poate fi atribuită atît sporirii numărului de grupări —CO—NH—N=C< şi tienilice din moleculă, cît şi bromului substituit pe nucleul tiofenic.

BIBLIOGRAFIE

1. MORAIT A. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1976.
2. MORAIT A., MAVRODIN AL. — Brevet R.S.R. nr. 71 755/19.VII.1979.
3. CHIRIŢĂ C., DEMETRESCU C., TRANĂ D., MAVRODIN AL. — *Chim. Thérap.*, 1968, 1, 12.
4. MAVRODIN AL., ZOTTA V., VIOREL-STOENESCU M., OŢELEANU D. — *Pharm. Zentralh.*, 1956, 9, 353.
5. OFFE H. H., SIEPKEN W., DOMAGK G. — *Z. Naturforsch.*, 1952, 76, 454.
6. SCIUKINA N. N., PERŞIN G. N. şi colab. — *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1952, 84, 981.

Articol intrat în redacţie la 2.II.1980.

Indicele de clasificare : 615.778.25

SUMMARY

Aurora Morait, Al. Mavrodin — STUDIES ON THE THENYLIDENHYDRAZIDE SERIES (II). SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACODYNAMIC STUDY OF SOME THENYLIDENHYDRAZIDES OF P'P'-DIPHENYLSULFONDICARBOXYLIC ACID

Four new compounds of the thenylidenhydrazide class of p'p'-diphenylsulfondicarboxylic acid were synthesized.

The compounds obtained were subjected to quantitative chemical determination of C, H, N, S, and to spectrographic examination in IR light, establishing the presumptive molecular formulas.

The new compounds tested on a group of eubacteria demonstrated an increased antibacterial action against certain Shigella, Salmonella and Escherichia species.

This increased antibacterial activity was attributed to increase in the number of hydrazide and thenyl groups, and to the presence of bromine substituted on the thiophene nucleus.

РЕЗЮМЕ

Аурора Мораит, А. Мавродин — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА ТЕНИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ (СООБЩЕНИЕ II). СИНТЕЗ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ТЕНИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ P, P' — ДИФЕНИЛСУЛЬФОНДИКАРБОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Авторы синтезировали 4 новых производных класса тенилиденгидразидов p, p'-дифенилсульфондикарбоксиловой кислоты.

Полученные производные подверглись количественным химическим определениям с применением C H И S в спектрах IR и были распределены молекулярные формулы.

Производные были тестированы на группе суббактерий и была установлена противобактериальное действие в отношении некоторых видов Сигелла, Салмонелла и Ескерикия.

Эту повышенную активность авторы объясняют повышением числа гидразидовых тиэниловых групп, а также и наличием добавочного брома в тиофениловых ядрах.

Test pentru stabilirea toleranței la picăturile nazale apoase. Nota II

Simona Raicu, Petra Ban

Facultatea de farmacie și Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București

Comparativ cu celelalte forme farmaceutice destinate aplicării pe mucoase, picăturile nazale trebuie să îndeplinească în plus condiția de a fi tolerate de epiteliul ciliar al mucoasei nazale (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

În acest scop, în lucrări anterioare am elaborat un test rapid, eficace și reproductibil, care se bazează pe comportarea spermatozoizilor de bovine în contact cu picăturile nazale ; cînd acestea sînt bine tolerate de mucoasa nazală, spermatozoizii își continuă mișcarea ; în caz contrar își pierd mobilitatea.

Vitalitatea spermatozoizilor se urmărește la microscop din oră în oră, primele 3 ore și din 3 în 3 ore, timp de 48 ore, la o temperatură de aproximativ 37°, față de un martor constituit din spermatozoizi în mediu nutritiv păstrat în aceleași condiții.

Cînd soluția nazală este bine tolerată, mobilitatea relativă (MR) a spermatozoizilor este de minimum 0,50. Metoda constituie o adaptare la studiul soluțiilor nazale a testului pe spermatozoizi folosit pentru evaluarea toleranței la antibiotice.

Prin aceasta înlocuim testul Gallay pentru determinarea toleranței picăturilor nazale, care pe lîngă faptul că necesită sacrificarea animalelor de experiență (cobaii) este și foarte laborios.

Evaluarea la microscop a intensității cililor este foarte delicată ; greutatea nu constă numai în aprecierea vitezei mari lineare a bătăii, ci și a duratei unui ciclu complet (care este de ordinul a 20-a parte dintr-o secundă la 37°). Ceea ce se observă la microscop la suprafața mucoasei este rezultanta bătăii tufelor de cili produsă de mișcări ondulatorii, care formează valuri dintr-o direcție determinată.

Datorită faptului că, pe de o parte fiecare substanță medicamentoasă are o acțiune particulară asupra activității ciliare iar, pe de altă parte, că agenții antimicrobieni care se asociază la această formă farmaceutică sînt din ce în ce mai numeroși, se impune studierea toleranței la substanțe medicamentoase, la vehicul și la agenții conservanți cu atît mai mult, cu cît literatura conține foarte puține date în acest sens și acelea contradictorii.

1. *Influența naturii vehiculului și a substanțelor ajutătoare.*

Experimentarea s-a efectuat în paralel pe mucoasă de trahee de

cobai și pe spermatozoizi de bovine, luîndu-se în studiu vehiculele curent folosite în terapeutica nazală.

În tabelul V, respectiv figura 3, este prezentată pentru fiecare vehicul media a 10 determinări efectuate de fiecare dată pe produs biologic de altă proveniență (probe recoltate de la tauri diferiți).

Tabelul V

Testarea toleranței la solvenți

Nr. crt.	Solventul testat	Test Gallay t (min)	Test cu spermatozoizi de bovine (Mr)
1	Soluție glicerină 20% în glucoză 5%	10	0,33
2	Soluție glicerină 10% în glucoză 5%	10	0,42
3	Sorbitol 10%	60	1
4	Soluție propilenglicol 20% în ser fiziologic	20	0,25
5	Polisorbat 80% în glucoză 5%	60	0,85
6	Alcool 10% în glucoză 5%	0	0
7	Metilceluloză 0,5% în ser fiziologic	60	1
8	Glucoză 4%	60	1
9	Glucoză 10%	60	1
10	Ser fiziologic	60	1

Din rezultatele prezentate în tabelul V, respectiv figura 3, reiese că dintre vehiculele testate, cel mai bine tolerate sînt soluțiile de glucoză și sorbitol izotonice și hipertonice, soluția izotonică de clorură de sodiu singură și cu adaos de propilenglicol pînă la 2%.

De subliniat că genul de metilceluloză în concentrație de pînă la 1% în soluție izotonică de clorură de sodiu este bine tolerat. Acest gel dă rezultate bune în suspendarea unor substanțe medicamentoase hidrofobe sau pentru prelungirea acțiunii picăturilor nazale.

Adaosul de polisorbat 80 în proporție de 1% în soluție de glucoză izotonică, larg folosit pentru solubilizarea unor substanțe nepolare, este de asemenea bine tolerat, în timp ce adaosul de 10% alcool în același scop prezintă intoleranță manifestată prin oprirea imediată a activității ciliare.

2. *Influența naturii substanțelor active.*

Substanțele testate au fost studiate în soluții apoase în concentrațiile uzuale, după caz, aduse la izotonicitate cu clorura de sodiu.

În tabelul VI, respectiv figura 4, sînt prezentate mediile rezultatelor obținute pentru substanțele testate pînă în prezent.

Astfel, s-a cercetat compatibilitatea unor substanțe cu acțiune vasoconstrictoare și anume : clorhidrat de efedrină în concentrație de 0,1—3%, clorhidrat de fenilefedrină 0,05—1%, clorhidrat de nafazolină 0,01—0,20%, clorhidrat de tetrazolină 0,01—0,50%, soluțiile fiind aduse la izoosmoză cu cantitățile corespunzătoare de clorură de sodiu.

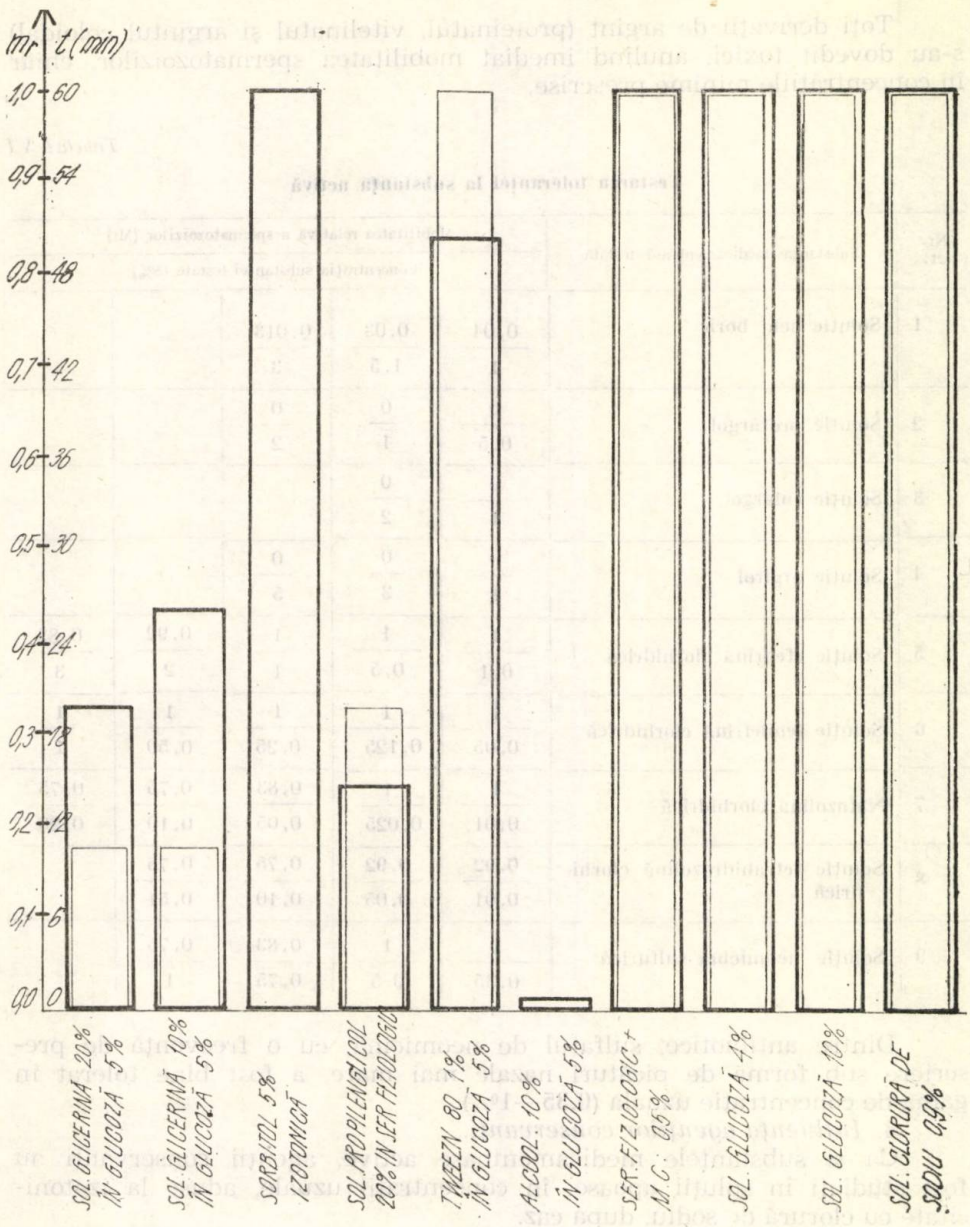


Fig. 3

Datele din tabelul VI, și graficile din figura 4 indică o bună compatibilitate a acestor 4 substanțe în concentrațiile folosite.

În ceea ce privește soluția de efedrină clorhidrică, literatura de specialitate subliniind capacitatea ei de a stimula mișcările cililor de pe trahee de cobai cînd acestea sînt încetinite, testul cu spermatozoizi a confirmat acest lucru.

Același test a demonstrat, așa cum dealtfel se prevede și în literatură, că acidul boric chiar în concentrația de 1—1,5% nu este tolerat.

Toţi derivaţii de argint (proteinatul, vitelinatul şi argintul coloidal) s-au dovedit toxici, anulînd imediat mobilitatea spermatozoizilor, chiar în concentraţiile minime prescrise.

Tabelul VI

Testarea toleranţei la substanţa activă

Nr. crt.	Substanţa medicamentoasă testată	Mobilitatea relativă a spermatozoizilor (Mr) — Concentraţia substanţei testate (5%)				
1	Soluţie acid boric	0,04 / 1	0,03 / 1,5	0,013 / 3		
2	Soluţie protargol	0 / 0,5	0 / 1	0 / 2		
3	Soluţie colargol	0 / 1	0 / 2			
4	Soluţie argirol	0 / 1	0 / 3	0 / 5		
5	Soluţie efedrină clorhidrică	1 / 0,1	1 / 0,5	1 / 1	0,92 / 2	0,83 / 3
6	Soluţie fenilefrină clorhidrică	1 / 0,05	1 / 0,125	1 / 0,25	1 / 0,50	1 / 1
7	Nafazolină clorhidrică	1 / 0,01	1 / 0,025	0,83 / 0,05	0,75 / 0,10	0,75 / 0,20
8	Soluţie tetrahidrozolină clorhidrică	0,92 / 0,01	0,92 / 0,05	0,75 / 0,10	0,75 / 0,51	
9	Soluţie neomicină sulfurică	1 / 0,35	1 / 0,5	0,83 / 0,75	0,75 / 1	

Dintre antibiotice, sulfatul de neomicină, cu o frecvenţă de prescriere sub formă de picături nazale mai mare, a fost bine tolerat în gama de concentraţie uzuală (0,35—1%).

3. *Influenţa agenţilor conservanţi.*

Ca şi substanţele medicamentoase active, agenţii conservanţi au fost studiaţi în soluţii apoase, în concentraţii uzuale, aduse la izotonicitate cu clorură de sodiu, după caz.

În tabelul VII, respectiv figura 4 sînt prezentate rezultatele cercetării. Astfel, dintre substanţele utilizate în scop de protecţie antimicrobiană pentru picăturile de nas s-au testat : clorura de benzalconiu 0,005—0,10%, clorura de decualinum 0,001—0,10%, boratul de fenilmercur 0,001—0,10% şi nipaginul 0,01—0,20%.

A fost foarte bine tolerată clorura de decualină, atît în concentraţia care asigură protecţia antimicrobiană, cît şi în concentraţii terapeutice ; de asemenea, clorura de benzalconiu.

În ceea ce priveşte boratul fenilmercuric, acesta este bine tolerat numai în concentraţia de 0,001% care, în acelaşi timp, asigură şi steri-

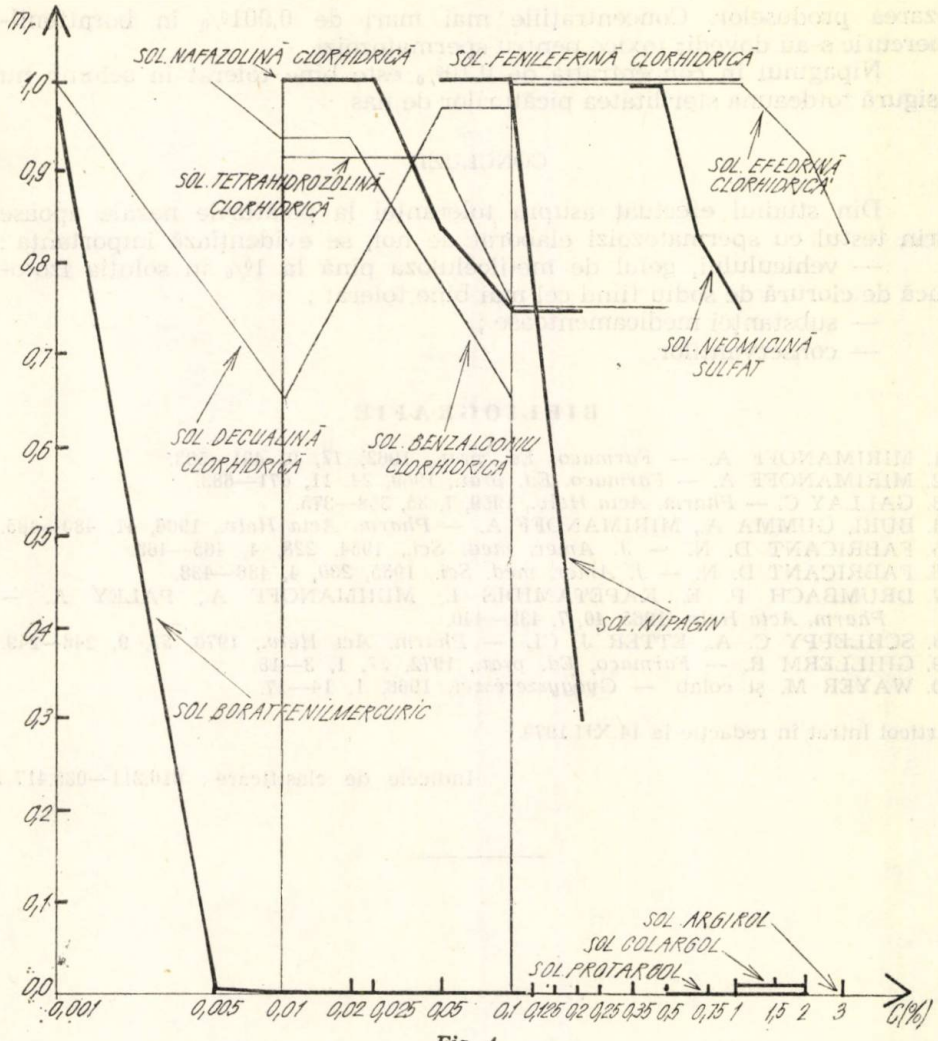


Fig. 4

Tabelul VII

Testarea toleranţei la substanţa conservată

Nr. crt.	Conservantul	Mobilitatea relativă a spermatozoizilor (Mr) — Concentraţia conservantului testat (0%)			
1	Soluţie clorură de benzalconiu	* 1 / 0,005	0,94 / 0,01	0,94 / 0,02	0,60 / 0,10
2	Soluţie borat de fenil mercur	* 0,97 / 0,001	0,02 / 0,005	0,01 / 0,01	0,01 / 0,10
3	Soluţie nipagin	* 1 / 0,10	0,30 / 0,20		
4	Soluţie decualină	* 1 / 0,001	0,66 / 0,01	0,97 / 0,05	0,97 / 0,10

* Concentraţii la care se realizează autosterilitatea picăturilor nazale

lizarea produselor. Concentraţiile mai mari de 0,001% în boratfenilmercuric s-au dovedit toxice pentru spermatozoizi.

Nipaginul în concentraţia de 0,10% este bine tolerat în schimb nu asigură totdeauna sterilitatea picăturilor de nas.

CONCLUZII

Din studiul efectuat asupra toleranţei la picăturile nazale apoase prin testul cu spermatozoizi elaborat de noi, se evidenţiază importanţa :

— vehiculului, gelul de metilceluloză pînă la 1% în soluţia izotonică de clorură de sodiu fiind cel mai bine tolerat ;

— substanţei medicamentoase ;

— conservanţilor.

BIBLIOGRAFIE

1. MIRIMANOFF A. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1962, *17*, 9, 491—503.
2. MIRIMANOFF A. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1969, *24*, 11, 671—683.
3. GALLAY C. — *Pharm. Acta Helv.*, 1969, 7, 35, 358—375.
4. BURI, GUMMA A., MIRIMANOFF A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1966, 41, 480—485.
5. FABRICANT D. N. — *J. Amer. med. Sci.*, 1954, *228*, 4, 465—468.
6. FABRICANT D. N. — *J. Amer. med. Sci.*, 1955, *230*, 4, 436—438.
7. DRUMBACH P. E. KAPETAMIDIS I., MIRIMANOFF A., PALEY A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1965, *40*, 7, 432—440.
8. SCHLEPPY C. A., ETTER J. CL. — *Pharm. Act Helv.*, 1976, *51*, 9, 246—249.
9. GHILLERM R. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1972, *27*, 1, 3—18.
10. WAYER M. şi colab. — *Gyogyszerészet*, 1966, 1, 14—17.

Articol intrat în redacţie la 14.XII.1979.

Indicele de clasificare : 616.211—085.417.2

Contribuţii la studiul cromatografic şi spectral al extractului de petasites hybridus

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Tatiana Robescu, Magdalena Jugastru, Emilia Fîntînă Obedeanu

Laboratorul de chimie fizică şi coloidală, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-au identificat, prin cromatografie în strat subţire şi spectral, o parte dintre constituienţii extractului de* Petasites hybridus, *şi anume : petasină, izopetasina, petasolul şi izopetasolul.*

Prin cromatografia în strat subţire s-au studiat comparativ sensibilitatea reacţiei dintre izopetasină şi unii reactivi frecvent utilizaţi ca revelatori.

Prin metoda spectrală s-a determinat raportul de combinare între izopetasină şi : 2,4-dinitrofenilhidrazina, iodul şi ninhidrina.

S-a propus un mecanism de reacţie între componenţii identificaţi în extract şi ninhidrină.

Extracte
Plante
Cromatografie

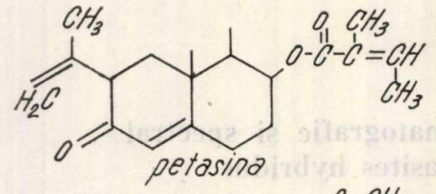
În cadrul preocupărilor privind valorificarea plantelor medicinale din ţara noastră, la Facultatea de farmacie din Bucureşti s-a luat în studiu *Petasites hybridus,* plantă destul de răspîndită în flora spontană de la noi şi care — după cum se ştie — conţine o serie de compuşi cu acţiune spasmolitică (1—4). Cercetări sistematice efectuate asupra extractelor obţinute din diferite specii ale genului *Petasites* — *P. hybridus, P. albus, P. officinalis, P. kablikianus* — au dus la izolarea unui mare număr de compuşi sesc viterpenici şi au arătat dependenţa dintre compoziţia chimică şi acţiunea terapeutică, pe de o parte, şi condiţiile pedoclimatice şi perioada de recoltare, pe de altă parte (5—10).

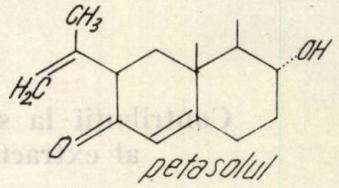
Petasina — izolată în 1955 de către Aebi şi Waaler (1—4) din rădăcina de *P. hybridus* — este principalul component activ din acest extract. Ea prezintă o acţiune spasmolitică de 14 ori mai puternică decît cea a papaverinei şi o toxicitate mult scăzută (4). Ceilalţi componenţi cu structură înrudită prezintă o acţiune spasmolitică mult mai redusă. Din punct de vedere chimic, petasina şi compuşii înrudiţi sînt cetone sesc viterpenice de tip eremofilanic, cu următoarele formule de structură.

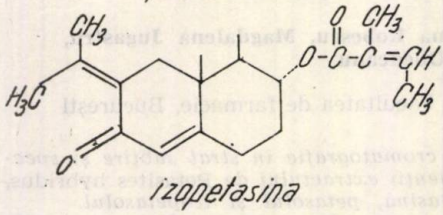
În afară de substanţele cu structură sesc viterpenică, extractul de *P. hybridus* conţine şi unele lipide (11).

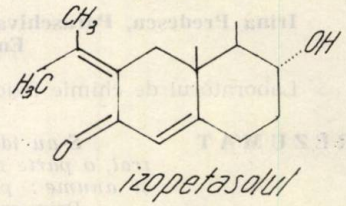
Cercetările efectuate la Facultatea de farmacie s-au concretizat în prepararea unor extracte din rădăcină şi rizom de *P. hybridus* — utilizînd diferite tehnici — în Laboratorul de farmacognozie şi în cerce-

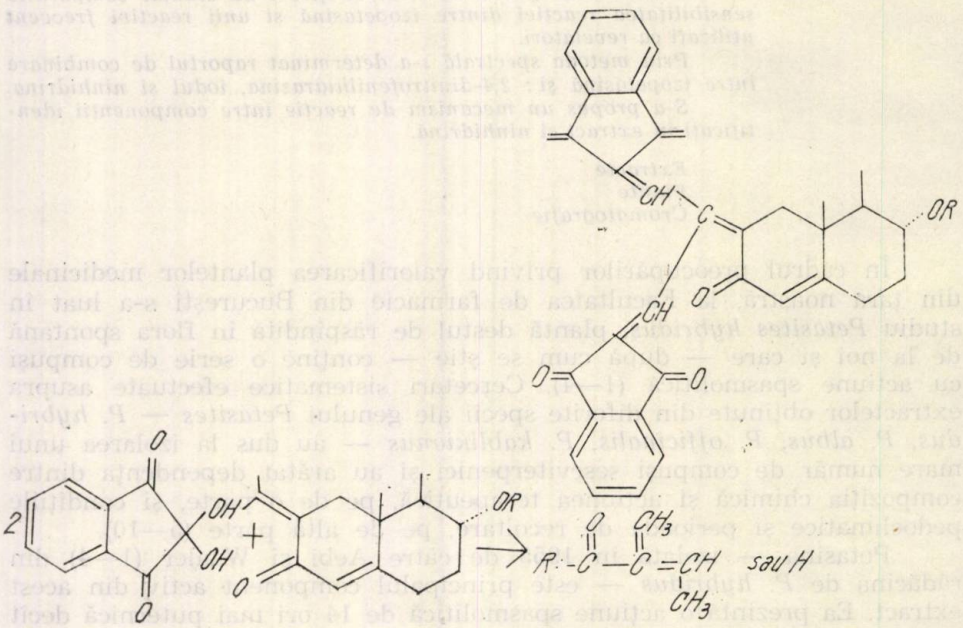
tarea acţiunii lor, în Laboratorul de farmacodinamie. Scopul lucrării noastre îl constituie separarea şi identificarea principalilor componenţi activi din aceste extracte şi contribuţia la studiul fizico-chimic al componenţilor, în vederea instituirii unor metode de determinare cantitativă a lor.











PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material şi metodă.

Extractele analizate sînt preparate în Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie. Isopetasina etalon provine de la Institutul de chimie organică şi biochimie al Academiei de Ştiinţe din Praga.

Metodele utilizate au fost :

— Cromatografia în strat subţire (CSS) cu adsorbant silicagel G. Merk şi diferite sisteme de solvenţi de developare, dintre care menţionăm (12) : *A.* eter de petrol-eter etilic (4 : 1) ; *B.* benzen-cloroform

(9 : 1) ; C. benzen-cloroform (1 : 1). Pentru revelare s-au folosit o serie de reactivi de culoare sau de fluorescenţă indicaţi în literatură pentru evidenţierea sescviterpenelor (1, 2, 6, 10, 13), dintre care menţionăm : acidul sulfuric concentrat, cu sau fără adaos de vanilină sau de aldehidă anisică, iodul în metanol. S-au folosit de asemenea reactivi uzuali, cum ar fi : ninhidrina, 2,4-dinitrofenilhidrazina, diclorchinonclorimida, azotatul de argint etc.

— Metoda spectrală în UV, vizibil şi IR, utilizînd spectrofotometre VSU-2P, Specord UV—VIS şi, respectiv, UR-10, Carl Zeiss, Jena.

REZULTATE

Comportarea cromatografică a diferitelor extracte este asemănătoare. Cele nepurificate prezintă un spot bun la start în plus faţă de cele purificate, în toate sistemele menţionate, în rest diferenţele fiind nesemnificative.

S-au separat între 8 şi 14 spoturi, dintre care 5 mai mari. Petasina şi izopetasina fac parte din această ultimă grupă şi au fost identificate pe baza valorilor R_f şi a maximelor de absorbţie în UV şi IR ale eluatelor de pe cromatograme, comparativ cu datele din literatură (1—3). Izopetasina se evidenţiază bine numai cromatografic şi spectral în UV, întrucît caracteristicile spectrale în IR sînt aproape identice cu ale petasinei, diferenţa constînd doar în deplasarea benzii de la 1 680 cm^{-1} din spectrul petasinei, la 1 667 cm^{-1} în cazul izopetasinei. În spectrul extractului este foarte intensă banda de la 1 680 cm^{-1}, iar la 1 667 cm^{-1} se observă doar un număr, datorită izopetasinei. Pe baza datelor spectrale au mai fost identificaţi : petasolul — în UV, aşa cum se vede în tabelul I — şi izopetasolul — în IR, după banda de la 1 632 cm^{-1} din spectrul extractului, celelalte benzi caracteristice izopetasolului fiind comune cu cele ale petasinei.

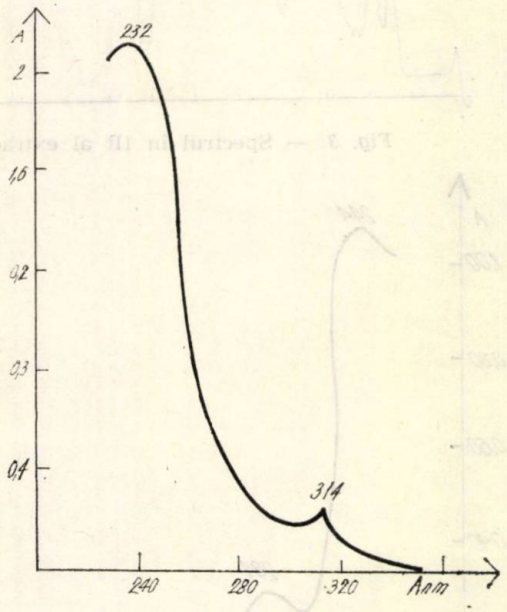


Fig. 1. — Spectrul în UV al petasinei izolate prin CSS din extractul de *Petasites hybridus.*

Spectrul în UV al eluatului etanolic al spotului atribuit petasinei — figura 1 — prezintă maxime de absorbţie la 232 şi 314 nm, foarte apropiate de cele indicate pentru substanţa pură, la 230 şi 318 nm (1). În figura 2 se prezintă spectrul în IR al petasinei separate cromatografic din extract, iar în figura 3 spectrul în IR al extractului. Se observă marea asemănare dintre cele două spectre, fapt care demonstrează că petasina se găseşte în proporţie mare în extract, confirmînd datele obţinute prin CSS. În figura 4 se prezintă spectrul în UV al izopetasinei separate cromatografic din extract. Valo-

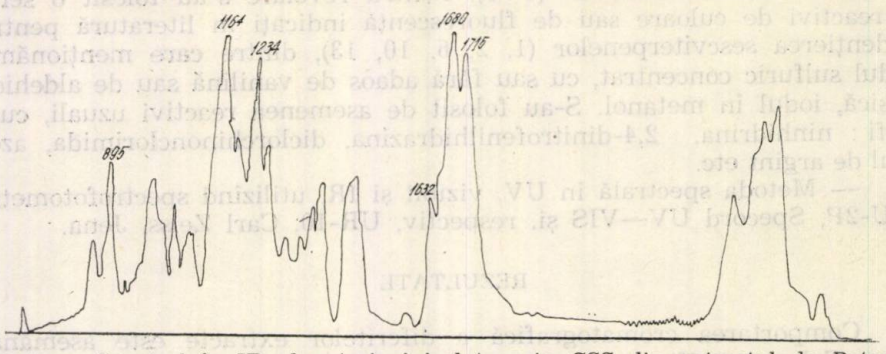


Fig. 2. — Spectrul în IR al petasinei izolate prin CSS din extractul de *Petasites hybridus.*

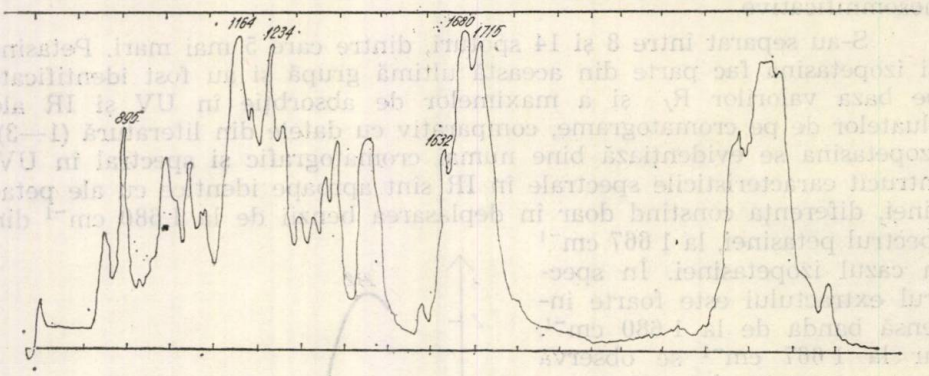


Fig. 3. — Spectrul în IR al extractului de *Petasites hybridus.*

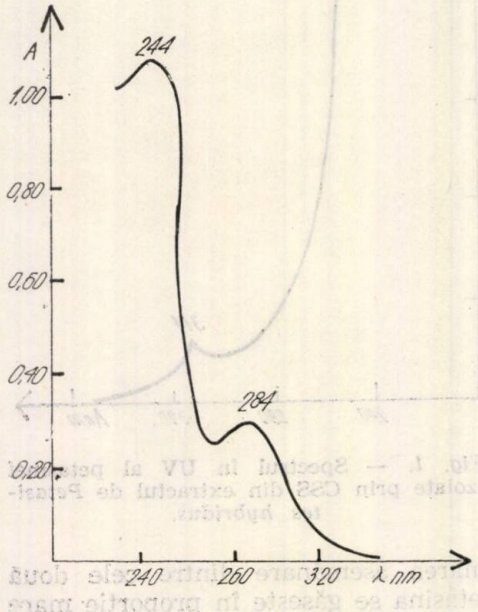


Fig. 4. — Spectrul în UV al izopetasinei izolate prin CSS din extract.

rile R_f ale spoturilor majoritare obținute în 3 sisteme de solvenți, precum și maximele de absorbție în UV și benzile caracteristice în IR ale eluatelor respective sînt prezentate în tabelul I.

Pentru confirmarea identificării petasinei am preparat derivatul ei cu 2,4-dinitrofenilhidrazina direct pe cromatoplacă. Spectrul în UV al derivatului format prezintă maxime de absorbție la 232 și la 374 nm apropiate de cele indicate în literatură (1) — la 230 și 379 nm. Figura 5 înfățișează spectrul în UV al petasin-2,4-dinitrofenilhidrazonei eluate de pe cromatogramă.

Dinitrofenilhidrazona izopetasinei prezintă maxima de absorbție la 379 nm. Raportul de combinare între izopetasină și 2,4-

dinitrofenilhidrazină, determinat spectral prin metoda Jobb și verificat prin CSS este de 1 : 1. Maxima de la 379 nm apare și în spectrul extractului după tratarea cu același reactiv.

Spoturile majoritare dau cu soluția de iod în metanol, după încălzire, coloratie verde-albastră cu maxime de absorbție la 278 și la 640 nm. Iodul reacționează cu izopetasina etalon, dînd aceeași coloratie, raportul

Tabelul 1

Spotul	R_f x 100 în sistemele A	B	C	Substanța	Maxime în UV (nm)	Benzi caracteristice în IR (cm^{-1})
1	0	0	0	Neidentificată	231 ; 284	—
2	40	20	25	Petasina	232 ; 314	1 715 ; 1 680 ; 1 160 ; 895 ; 845
3	—	30	31	Neidentificată	—	—
4	48	10	34	Izopetasine	245 ; 284	1 714 ; 1 667 ; 1 234 ; 1 160 ; 895 ; 845
5	—	60	60	Petasol	237	
6	—	100	100	Neidentificată	256	

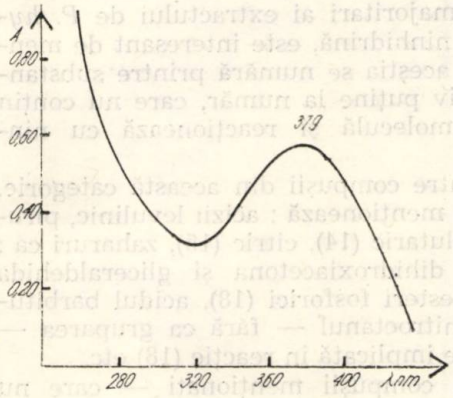


Fig. 5. — Spectrul în U.V. al produsului de reacție dintre 2,4-dinitrofenilhidrazină și petasina separată prin CSS din extract.

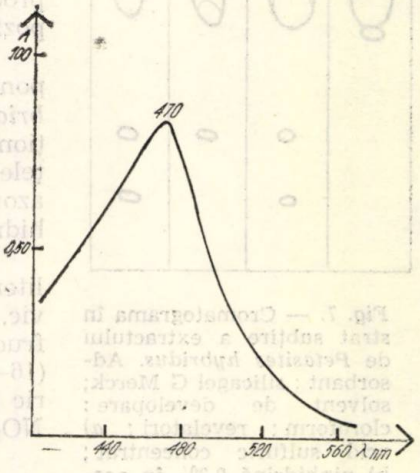


Fig. 6. — Spectrul în vizibil al produsului de reacție dintre izopetasină și ninhidrină.

de combinare — determinat spectral prin măsurarea absorbției la 640 nm a produsului de reacție obținut din cantități egale la izopetasină și cantități crescînde de iod — fiind de 1 mol izopetasină : 3 moli iod.

Prin revelare cu ninhidrină, după încălzire la 125—135°C, petasina și izopetasina — dintre spoturile identificate cromatografic și spectral — precum și alte două spoturi majoritare, neidentificate de noi, dau colorații portocaliu-roșcate, iar spectrele în vizibil ale eluatelor acestor derivați prezintă maximă de absorbție la 470 nm. În figura 6 se prezintă spectrul în vibil al produsului de reacție dintre izopetasină și ninhidrină. Raportul de combinare — determinat spectral — prin metoda Jobb — este de 1 mol izopetasină : 2 moli ninhidrină. Limita de sensibilitate a reacției izopetasinei cu ninhidrina, în CSS, este de $5 \cdot 10^{-9}$ moli izopetasină.

Extractul total se comportă în reacția cu ninhidrina în mod similar cu etalonul de izopetasină.

În ceea ce privește sensibilitatea comparativă a reacțiilor dintre principalii componenți ai extractului și revelatorii frecvent utilizați, ordinea descrescîndă a acesteia este următoarea : acid sulfuric concentrat — cu sau fără vanilină sau aldehidă anisică — după observare la lumina Wood, ninhidrină, iod de metanol, permanganat de potasiu și 2,4-dinitrofenilhidrazină. Limita de sensibilitate la revelarea cu acid sulfuric este de $3 \cdot 10^{-11}$ moli izopetasină pe spot. În fig. 7 se prezintă o cromatogramă în strat subțire a extractului de *Petasites hybridus* studiate.

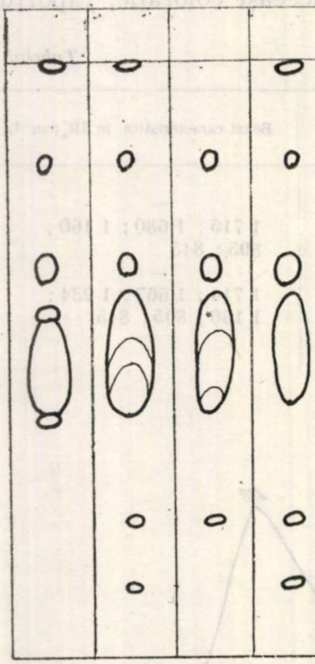


Fig. 7. — Cromatograma în strat subțire a extractului de *Petasites hybridus*. Adsorbant : silicagel G Merck; solvent de developare : cloroform ; revelatori : *a)* acid sulfuric concentrat ; *b)* ninhidrină 0,3% în acetonă ; *c)* iod 5% în metanol ; *d)* permanganat de potasiu 0,1% în apă.

DISCUȚII

În legătură cu reacția dintre izopetasină și iod, raportul de combinare fiind 1 mol izopetasină ; 3 moli iod, presupunem că se produce adiția iodului la dublele legături din pozițiile : 5—10, 7—18 și 13—14.

În ceea ce privește reacția dintre componenții majoritari ai extractului de *P. hybridus* și ninhidrină, este interesant de menționat că aceștia se numără printre substanțele relativ puține la număr, care nu conțin azot în moleculă și reacționează cu ninhidrina.

Printre compușii din această categorie, literatura menționează : acizii levulinic, piruvic, cetoglutaric (14), citric (15), zaharuri ca : fructaza, dihidroxiacetona și gliceraldehida (16—17), esteri fosforici (18), acidul barbituric (19), nitroetanul — fără ca gruparea — NO_2 să fie implicată în reacție (18) etc.

Toți compușii menționați — care nu conțin gruparea NH_2 în moleculă și dau reacția de culoare cu ninhidrina — conțin grupe —CH_2 active. Compușii identificați de noi în acest extract posedă gruparea $(CH_3)_2{>}C{=}$ sau gruparea $(CH_3)_2{>}C{-}$ Pe baza datelor spectrale în vizibil și ținînd seama de faptul că reacția se produce numai la încălzire puternică, se poate presupune că în timpul încălzirii se produce izomerizarea petasinei la izopetasină și a petasolului la izopetasol, iar reacția cu ninhidrina se produce la nivelul metililor activi din pozițiile 17 și 19.

CONCLUZII

Prin CSS și prin spectroscopia în UV, în vizibil și în IR s-au identificat o parte dintre componenții extractului de *P. hybridus*, preparat în Laboratorul de farmacognozie al Facultății de farmacie, și anume : petasina, izopetasina, petasolul și izopetasolul.

Din datele cromatografice se constată că între diferitele extracte — de rădăcină sau rizom, purificate sau nu — nu există deosebiri apreciabile în ceea ce privește natura și proporția principalilor componenți.

S-a studiat comparativ, prin CSS, sensibilitatea reacțiilor dintre izopetasină și unii reactivi frecvent utilizați ca revelatori.

S-a determinat spectral raportul de combinare a isopetasinei cu 2,4-dinitrofenilhidrazina, cu iodul și cu ninhidrina.

Pe baza datelor experimentale obținute de noi și pe baza datelor indicate de literatură privind mecanismele reacțiilor dintre ninhidrină și unii compuși ce nu conțin azot în moleculă, s-a propus un mecanism de reacție între izopetasină și ninhidrină.

BIBLIOGRAFIE

1. AEBI A., WAALER T. — Uber die Inhaltstoffe von P. Hybridus, Fl. Wett-Verlag, Basel, 1959.
2. AEBI A., WAALER R. — *Pharm. Acta Helv.*, 1955, 29, 277.
3. AEBI A., WAALER T. — *Pharm. Acta Helv.*, 1957, 39, 153.
4. CRISTEA A. — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1974.
5. KIKUKI MASAO — Yakugaku Zasshi, 1973, 93, 1, 23—6, conf. C.A., 78, 108 190 m.
6. NAYA K., HAYASHI M., TAKAGI I., NAKAMURA S., KOBAYASHI M. — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1972, 45, 3 673.
7. TOROPLAINO R. Y., ORLOVSKI V. — *Rast. Resur.*, 1973, *9*, 1, 53 conf. C.A., 78, 121 300 s.
8. KURIHARO T., KIKUKI M. — Tohoku Yakka Daigaku Koukya Nampo, 1972, 19, 55 conf. C.A., 80, 93 152 r.
9. NOVOTNY L., KOTVA K. — *Phytochem.*, 1972, *11*, 9, 2 795, conf. C.A., 77, 98 859, z.
10. NAYA K., HAYASHI M., TAKAGI I., NAKAMURA S., KOBAYASHI M. — *Bull. Chem. Soc. jap.*, 1971, 44, 1, 3 165.
11. ISMAILOV A., STRANSKI K., STEREIDE M. — *Coll. Ozech. Chem. Commun.*, 1975, 40, 3 731.
12. NOVOTNY L., KROJIDLO M. — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1973, 38, 739.
13. RANDERATH K. — Thin Layer Chromatography, Verlag-Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr, Academic Press, New York, Londra, 1964.
14. ADOLF L. — *Arch. Pharm.*, 1961, 294, 193, conf. C.A., 55, 13 770 d.
15. ROZENTALE L. — *Pharm. Acta Helv.*, 1961, 36, 602.
16. EDSCHILLING I. — *Gen. Serb. Communs*, 1961, 5, 517, conf. C.A., 55, 22 440 i.
17. ZACHARIUS R., PORTER W. — *J. Chromat.*, 1967, *30*, 1, 190.
18. SIDKIY M., MAHRAM M. — *Tetrahedron*, 1972, 28, 23, 5 715.
19. LUCAȚS B., CLAUDER O. — *Acta. Chim. Budapest*, 1962, *71*, 1, 93, conf. C.A., 76, 59 287 w.

Articol intrat în redacție la 24.V.1978.

Indicele de clasificare : 615.32 Petasites hybridus

SUMMARY

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Tatiana Robescu, Magdalena Jugastru, Emilia Fintină Obedeanu — CONTRIBUTIONS TO THE CHROMATOGRAPHIC AND SPECTRAL STUDY OF *PETASITES HYBRIDUS* EXTRACT

Part of the constituents of *Petasites hybridus :* petasin, isopetasin, petasol and isopetasol, were identified by thin layer chromatography and spectrography.

The comparative sensitivity of the reaction between isopetasin and some reagents frequently utilized as indicators, was studied by thin layer chromatography.

The combination ratio between isopetasin and 2,4-dinitrophenylhydrazine, iodine and ninhydrin was determined by spectrography.

The authors assume a mechanism of reaction between the components identified in the extract and ninhydrin.

РЕЗЮМЕ

Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, Татьяна Робеску, Магдалена Жугастру, Эмилия Фынтынэ-Обедяну — К ВОПРОСУ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО И СПЕКТРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫТЯЖКИ ИЗ *Petasitas hibridus*

Авторы, пользуясь хроматографическим методом в тонком и спектральном слое исследования, установили содержимые вытяжки Petasites hibridus петасин, изопетасин, пестасол и изопетасол.

При помощи тонкослойной хроматографии исследовалась чувствительность реакции между изопетасином и некоторыми реактивами, часто встречающимися в качестве ревелентов.

При помощи спектрального метода было определено отношение между комбинацией изопетасина с 2,4-динитрофенилгидразином, йодом и нингидразином.

Авторы в качестве механизма предполагают реакцию между установленными в экстракте компонентами и между нингидразином.

RECENZIE

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES

Ediţia 16

Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 1980

Lucrarea Remington's Pharmaceutical Sciences este la a 16 ediţie, după ce prima apariţie a avut loc în 1885 în redactarea lui Joseph P. Remington. Conţinutul cuprinde teoria şi practica ştiinţelor farmaceutice constituind o informare esenţială pentru domeniul medicamentului.

Cartea are 1930 pagini format mare iar materialul este structurat în 9 părţi şi 108 capitole.

Partea I-a se referă la orientarea profesională şi cuprinde capitole privind : scopul, evoluţia farmaciei, etica, farmaciştii practicieni, de industrie şi cei care lucrează în administraţia de stat, cercetarea farmaceutică şi literatura.

În partea a 2-a figurează capitole care tratează despre metrologie, calculaţie, complexare, termodinamică, soluţii fenomene interfaciale, dispersii coloidale, reologie aplicate la studiul medicamentelor.

Cea de a 3-a parte cuprinde generalităţi asupra clinicii farmaceutice a nomenclaturii utilizate şi noţiuni legate de relaţia structură chimică, acţiune terapeutică.

A 4-a parte descrie radiotopii în farmacie şi medicină iar partea a 5-a teste şi analize.

Partea a 6-a cuprinde prezentarea substanţelor medicamentoase şi a celor necesare farmaciei clasificate după acţiunea farmacologică. La fiecare substanţă sînt redate cele mai importante şi mai noi noţiuni privind structura şi proprietăţile chimice, caracteristice fizice, utilizări, doze, forme farmaceutice.

Cea de a 7-a parte este rezervată progreselor biologice, principiilor imunologice, agenţilor de imunizare, antigeni de diagnostic şi extractelor alergenice.

Partea a 8-a cuprinde prepararea diferitelor forme farmaceutice.

Introducerea abordează cunoştinţele recente asupra preformulării, biodisponibilităţii şi a testelor de bioechivalenţă. Sînt prezentate : operaţiile şi formule farmaceutice, controlul de calitate, condiţionarea şi metode de ambalare.

Ultima parte, cea de a 9-a se ocupă cu probleme ale practicii profesionale şi prezintă modul de organizare şi funcţionare a diferitelor servicii farmaceutice americane. Un interes aparte îl prezintă capitolele referitoare la prescripţie, interreacţiile dintre droguri şi utilizarea literaturii în domeniul studiului clinic al medicamentelor.

Cea de a 16-a ediţie a acestei prestigioase lucrări continuă tradiţia ediţiilor anterioare şi anume introducerea progreselor făcute în domeniul farmaciei. Iată de ce opt din 108 capitole ale acestei ediţii se ocupă de probleme noi, importante pentru diversificarea farmaceutică. În plus aproape toate celelalte 100 capitole (cu excepţia cîtorva) au fost revizuite în mare măsură.

Dintre capitolele noi menţionăm cel care se intitulează „Maladii, manifestări şi patofiziologie" (capitolul 35), unul din cele mai lungi din această carte, care are scopul nu de a oferi date asupra tuturor maladiilor sau de a descrie complet caracteristicile lor ci de a permite, prin scurtul bagaj de informaţii, legătura între farmacişti şi medici atunci cînd se ia în discuţie terapia cu droguri.

Alte capitole sînt „Farmacocinetica de bază" (capitolul 37), „Principiile farmacocineticii clinice" (capitolul 38) care împreună cu 36 revizuit oferă baza cunoştinţelor teoretice şi clinice necesare înţelegerii generale a comportamentului drogurilor şi fac introducerea în studiul parametrilor farmacocinetici ai drogurilor individuale în scopul de a deprinde modul de folosire optimă a medicamentelor la tratamentul maladiilor.

Patru din cele 8 capitole noi se referă la relaţia farmacist-pacient în procesul de acordare a îngrijirilor (capitolul 95), rolul farmacistului pentru menţinerea sănătăţii publice (capitolul 96) şi la comportamentul şi psihologia pacientului capitolele 97 şi 99.

Ultimul capitol nou intitulat „Amestecuri de uz intravenos" (capitol 85) descrie acţiunile pe care le pot oferi numai farmaciştii la prepararea şi administrarea soluţiilor parenterale în volum mare formulate special pentru pacienţii individuali, un mod de tratament folosit acum pe scară mare în spitale.

În două din noile capitole (38 şi 95) sînt incluse discuţii cu privire la diferenţele de vîrstă şi modificările intervenite în compoziţia corpului şi funcţiile fiziologice care pot necesita ajustarea individuală a dozei de drog.

Pentru a ajuta farmaciştii în rolul de a acorda pacienţilor informaţii de specialitate cu privire la droguri în capitolele 39—64 inclusiv din partea a 6-a intitulată „Agenţi farmaceutici şi medicinali" au fost descrise pe larg acţiunile, utilizările, efectele şi dozele de droguri, ultimele au fost prelucrate în detaliu mai ales în privinţa dozărilor pentru copii.

Lucrarea de mari proporţii este deosebit de îngrijit prezentată, textul fiind completat cu numeroase tabele, figuri, diagrame, formule şi fotografii.

Prin tot ce aduce nou în domeniul farmaciei, prin alcătuirea ei pe baze riguros ştiinţifice prin claritatea expunerii şi logica întocmirii părţilor şi capitolelor ce le compun, lucrarea reprezintă un ajutor valoros pentru studenţii în farmacie, farmaciştii profesionişti, cei din cercetare şi din învăţămînt, medici şi alţi specialişti interesaţi de ştiinţele farmaceutice şi medicale.

Prof. dr. V. Stănescu

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1980

Pag.

Tehnică farmaceutică

C. Mărgineanu, Otilia Bugnariu, Lucia Bota, Ildiko Hütz, Maria Polnicencu, Vera Schwartz — Testarea comparativă a sensibilității Candidei albicans la diferite preparate antibacteriene și antifungice. Nota I. . . . 43

C. Caraman, Aneta Verbuță, Florica Dima, I. Mîndreci, M. Vasilescu — Cercetări fizice ale interacțiunii unor extracte peloidice indigene cu principalii solvenți polari 53

Natalia Stavri, C. Radu, Aneta Verbuță, C. Caraman — Considerații microbiologice privind acțiunea unor soluții de extracte peloidice indigene pentru uz extern 57

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ștefania Nentu — Studiu asupra capacității de cedare a unor substanțe active din unguente pe bază de gliceride de semisinteză indigenă 79

S. Leucuța, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, E. Böhm — Farmacocinetica si biodisponibilitatea diazepamului din diferite sorturi de comprimate după administrarea unei doze unice la om 143

S. Leucuța, R. Pop, L. Fodoreanu, A. Sîrbu, B. Böhm — Farmacocinetica și biodisponibilitatea diazepamului din diferite formulări de comprimate după administrarea unor doze repetate la om 151

Adriana Popovici, Gy. Dudutz, Brigitte Singer — Disponibilitatea piridoxinei din soluții 207

Petra Ban, E. Savopol, Simona Raicu — Test pentru stabilirea toleranței la picăturile nazale apoase Nota I 223

Simona Raicu, Petra Ban — Test pentru stabilirea toleranței la picăturile nazale apoase. Nota II. 235

Botanică-Farmacognozie

H. Popescu, Aneta Verbuță — Oleum helianthi produs în România. Analiza compoziției chimice 61

B. Olah, M. Tămaș, C. Radu — Cercetări asupra flavonoidelor din unele specii de fumaria 169

L. Nagy, G. Rácz — Diferențierea termofractocromatografică a pedunculilor de Cerasus și Cerasus vulgaris 185

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Gh. Petrișor — Tratamentul adenomului de prostată și al sechelelor după adenonectomie cu planta Xanthium spinosum L. 217

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Tatiana Robescu, Magdalena Jugastru, Emilia Fîntînă Obedeanu — Contribuții la studiul cromatografic și spectral al extractului de Petasites hybrides 241

Științe biologice

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, R. Dobrin, C. Georgescu — Cercetări farmacodinamice asupra unor noi derivați de tiouree. Nota V. . . 7

Lucia Murgu, D. Dobrescu, N. Oiță, Delia Ardelean, Mirela Nicolescu — Cercetarea farmacodinamică a rutosidului — Mg, solubil în apă . . . 93

Pag.

Lucia Murgu, Maria Radu — Acţiunea unor substanţe asupra plachetelor sanguine — studiu farmacodinamic experimental 115

Şt. Tămăşdan, Elena Cristea, Denisa Michele, Maria Repta — Influenţa unor extracte din Symphytum officinale asupra conţinutului gastric şi asupra mucoasei gastrice la şobolani cu pilorul legat (metoda Shay) . . . 133

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Şt. Moisescu, Maria Orlea — Cinetica hidrolizei nitrazepamului în suc gastric artificial 173

Ben M. Dunn, Cynthia Deyrup, Emanuel Merdinger — Synthesis and evolution of analogs of the pepsin inhibitor 197

I. Ban, Gh. Suciu, Laurenţia Ilea — Unele aspecte ale disponibilităţii aspirinei calcice din supozitoare utilizate în terapia infantilă 203

Chimie

C. Budeanu, V. Sunel, T. Iorga, Al. Cecal — Sinteze de substanţe anticanceroase. Azotiperite cu suport de derivaţi ai N-(p-'aminobenzoil)-L-asparaginei 1

Gh. Zuchi — Determinarea spectrofotometrică a ionului Fe^{3+} cu esterul monoetilic al acidului 4-n-butilamino-o-hidrozibenzilfosfonic (n-BAHBF) 21

Gh. Zuchi, V. Zotta — Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici. I. Studiul în IR al unor derivaţi azoici ai (-N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil 31

Gh. Zuchi, V. Zotta, Maria Neacşu — Cercetări în clasa acizilor fosfonici. I. Derivaţi azoici ai 4-(N-n-butilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil 37

Gh. Morait, Gh. Zuchi, Silvia Creangă — Un nour reactiv organic esterul monoetilic al acidului izo-butilamino-O-hidroxibenzilfosfonic (izo-BAHBF) în analiza sulfamidelor 65

Silvia Creangă, Gh. Zuchi, Gh. Morait — Utilizarea reactivilor cu grupări fosfonice în analiza cantitativă, o nouă metodă de dozare spectrofotometrică a sulfamidei 85

T. Iorga, C. Ciugureanu, I. Iorga — Studiul activităţii biologice a unor noi tiosemicarbazide şi a derivaţilor acestora cu nucleu tiazolic şi tiadiazolic. I. Testarea toxicităţii 103

Elena Ciurea, S. Leucuţa, Stellina Tămaş — Disponibilitatea alopurinolului din comprimate 123

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza 2,3-di-(p-acetilaminobenzinsulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor. Nota I. 129

C. Drăgulescu, Iulia Hevlik, Ana Maurer, Septimia Folicec — Compuşi coordinativi cu activitate potenţial antitumorală. IV. Complecşi de zinc cu amino-acizi 139

Aurora Morait, Al. Mavrodin — Cercetări în seria tenilidenhidrazidelor (I). Sinteza şi studiul acţiunii farmacodinamice a unor tenilidenhidrazide ale acdiului p-(fenisulfonil)-benzoic 159

Doina Calotescu — Dozarea acidului nicotinic în mediu neapos la indicator resazurina 189

El. Grigorescu, V. Zotta — Tiocarbanilide asimetrice 177

Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacşu — Cercetări din seria acizilor alcoxibenzoici IV-3,4,5-trimetoxibenzoil-tioreide 181

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza 2,3-di-(p-acetilaminobenzinsulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor. Nota II. 193

Aurora Morait, Al. Mavrodin — Cercetări în seria tenilidenhidrazidelor (II). Sinteză, studii fizico-chimice și farmacodinamice asupra unor tenilinhidrazide ale acidului p,p'-difenilsulfon-diaboxilic 229

Toxicologie

I. Popa, Rodica Gheorghiu, C. Bogdan — Contribuții la toxicologia industrială. Dozarea tinimetrică a metanolului, precum și a acizilor formic și acetic din aer 17

V. Galea, Alexandrina Săncrăian — Nocivitatea aminofenazonei în asociere cu nitrit 73

Letiția Popa, Lidia Popa, Irina Popa — Cercetări experimentale asupra toxicității warfarinei 213

Indexul alfabetic al revistei „Farmacia" pe anul 1980

A

Ardedear Delia 93
Andronescu Ecaterina 217

B

Budeanu C. 1
Bogdan C. 17
Bugnaru Otilia 43
Bota Lucia 43
Ban Petra 79, 223
Böhn B. 143, 151
Bârză Paraschiva 173, 241
Ban I. 203

C

Cecal Al. 1
Cristea Elena 7, 133
Caraman C. 53, 57
Creangă Silvia 65, 85
Ciugureanu C. 103
Curea Elena 123
Calotescu Doina 189
Cojocaru Zenaida
Csaki N. 139

D

Dabriu R. 7
Dima Florica 53
Dobrescu D. 93
Dumitru Maria-Agnes 129, 193
Drăgulescu C. 139
Dunn M. Ben 197
Deyrup Cinthia 197
Dudutz Gy. 207

F

Folicec Septimia 139
Fodoreanu L. 143, 151
Fîntînă Obedeanu Emilia 241

G

Georgescu C. 7
Gheorghiu Rodica 17
Galea V. 73
Grigorescu El. 177

H

Hirtz Ildiko 43
Hevlik Iulia 139

I

Iorga T. 1, 103
Ilea Laurenția 203
Iorga I. 103

J

Jugastru Magdalena 241

L

Leucuța S. 123, 143, 151

M

Missir Al. 7, 181
Mărgineanu C. 43
Mîndreci I. 53
Morait Gh. 65, 85
Mihăilescu Nadia 79
Mutu Ștefania 79
Murgu Lucia 93, 115
Mihela Denisa 133
Maurer Ana 139
Morait Aurora 159, 229
Mavrodin Al. 159, 229
Moisescu St. 173
Merdinger E. 177

N

Neacșu Maria 37, 181,
Nicolescu Mirela 93
Nagy L. 185

O

Oiță N. 93
Oteleanu D. 129, 193
Olah B. 169
Orlea Maria 173

P

Popa I. 17
Palincencu Maria 43
Popescu H. 61
Pop R. 143, 151
Predescu Irena 173, 241
Popa Letiția 213
Popa Lidia 213
Popa Irina 213
Petcu P. 217
Petrișor Gh. 217
Popovici Adriana 207

R

Rizea V. 7
Radu C. 57
Radu Maria 115
Repta Maria 133
Radu A. 169
Racz G. 185
Raicu Simona 283
Robescu Tatiana 241

S, Ș

Schvartz Vera 43
Stavri Natalia 57
Sânorăian Alexandrina 73
Sirbu A. 143, 151
Singer Brigitte 207
Savopol E. 223
Suciu Gh. 203
Șunel V. 1

T

Tămaș Stellina 123
Tămășdan Șt. 133
Tămaș M. 169

V

Verbuță Aneta 53, 57, 61
Vasilescu M. 53

Z

Zuchi Gh., 21, 31, 37, 65, 85
Zotta V. 31, 37, 177, 181

CONTENTS

Page

Original Works. Experimental Investigations

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *The Synthesis of 2,3-di-(p-acetylamino-benzensulfonamide)-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazols. Note II.* . . . 193
Ben M. Dunn, Cynthia Deyrup, E. Merdinger — *Synthesis and Evaluation of Analogs of the Pepsin Inhibitor* 197
I. Ban, Gh. Suciu, Laurenţia Ilea — *Some Aspects of the Availability of Calcic Aspirin in Suppositories Used in Infantile Therapy* . . . 203
Adriana Popovici, Gy. Dudutz, Brigitte Singer — *The Availability of Pyridoxin in Solutions* 207
Letiţia Popa, Lidia Popa, Irina Popa — *Experimental Investigations on the Toxicity of Warfarin* 213
P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Gh. Petrişor — *The Treatament of Adenoma of the Prostrate and of Adenomectomy Sequalae with* Xanthium spinosum L. 217
Petra Ban, E. Savopol, Simona Raicu — *Test for Establishing Tolerance to Aqueous Nose Drops. Note I.* 223
Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Studies on the Thenylidenhydrazide Series (II). Synthesis, Physicochemical and Pharmacodynamic Study of Some Thenylidenhydrazides of p,p'-diphenylsulfon-Dicarboxylic Acid* . . . 229
Simona Raicu, Petre Ban — *Test for Establishing Tolerance to Aqueous Nose Drops* 235
Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Tatiana Robescu, Magdalena Jugastru, Emilia Fîntînă-Obedeanu — *Contributions to the Chromatographic and Spectral Study of* Petasites hybridus *Extract* 241

Alphabetical Index of Subjects, Farmacia 1980 256

Alphabetical Index of Authors, Farmacia 1980 259

Reviews

Reports

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Д. Оцеляну, Мария-Агнесс Димитриу — *Синтез 2,3-ди-(р-ацетил-амино-бензен сульфонамидов)-5-Р-меркапто-1,3,4 -тиодиазолов. Сообщение II* 193
Бен М. Дун, Чинтия Дейруп, Эмануэл Мердингер — Synthesis and evolution of analogs of the pepins inhibitor 197
И. Бан, Г. Сучиу, Лауренциа Иля — *Некоторые аспекты несвязанного кальциевого аспирина в суппозиториях применяемых в детской практике* 203
Адриана Попович, Г. Дудуц, Бриггита Зингер — *Свободное состояние пиридоксина в растворах* 207
Летиция Попа, Лидия Попа, Ирина Попа — *Экспериментальное исследование токсичности варфарина* 213
П. Петку, Екатерина Андронеску, Г. Петришор — *Лечение аденомы простаты и последствий аденэктомии при помощи сочетания* 217
Петра Бен, Е. Савопол, Симона Райку — *Тест для определения переносимости капельных водяных носовых растворов. Сообщение I* 223
Аурора Морайт, А. Мавродин — *Исследование ряда тенилиденгидразидов* 229
Симона Райку, Петра Бан — *Тест для определения переносимости капельных носовых водяных растворов. Сообщение II* 235
Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, Татьяна Робеску, Магдалена Жугастру, Эмилия Фынтынэ-Обедяну — *К вопросу хроматографического спектра вытяжки из* Petasites hybridus 241

Содержание журнала „Фармачия" за 1980 г. по вопросам 256

Алфавитный указатель авторов статей за 1980 г. 259

Рефераты

Рецензии

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale.

D. Oţeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Sinteza 2,3-di-(p-acetilaminobenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor. Nota II.* 193
Ben M. Dunn, Cynthia Deyrup, Emanuel Merdinger — *Synthesis and evalution of analogs of the pepsin inhibitor* 197
I. Ban, Gh. Suciu, Laurenţia Ilea — *Unele aspecte ale disponibilităţii aspirinei calcice din supozitoare utilizate în terapia infantilă* 203
Adriana Popovici, Gy. Dudutz, Brigitte Singer — *Disponibilitatea piridoxinei din soluţii* 207
Letiţia Popa, Lidia Popa, Irina Popa — *Cercetări experimentale asupra toxicităţii warfarinei* 213
F. Petcu, Ecaterina Andronescu, Gh. Petrişor — *Tratamentul adenomului de prostată şi al sechelelor după adenomectomie cu planta* Xanthium spinosum L. 217
Petra Ban, E. Savopol, Simona Raicu — *Test pentru stabilirea toleranţei la picăturile nazale apoase. Nota I* 223
Aurora Morarit, Al. Mavrodin — *Cercetări în seria tenilidenhidrazidelor (II). Sinteză, studii fizico-chimice şi farmacodinamice asupra unor tenilidenhidrazide ale acidului p,p'-difenilsulfon-dicarboxilic* 229
Simona Raicu, Petra Ban — *Test pentru stabilirea toleranţei la picăturile nazale apoase. Nota II* 235
Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Tatiana Robescu, Magdalena Jugastru, Emilia Fîntînă Obedeanu — *Contribuţii la studiul cromatografic şi spectral al extractului de* Petasites hybridus 241
Doina Calotescu, Ileana Ungureanu — *O nouă metodă pentru dozarea în mediu neapos a izoniazidei* 249

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1980 256

Indexul alfabetic al autorilor 259

Referate

Recenzii

CIBA–GEIGY în colaborare cu:

INTREPRINDEREA DE MEDICAMENTE BUCUREŞTI

®MEXAFORM

INTREPRINDEREA DE ANTIBIOTICE IAŞI

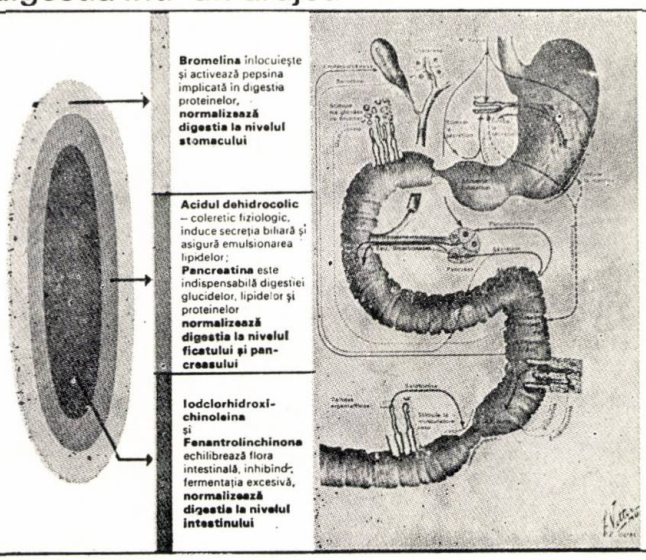
®LOCACORTEN

LOCACORTEN-VIOFORM

®LOCACORTEN-TAR

®Mexase o performanţă galenică

Toată digestia într-un drajeu



Pentru informaţii suplimentare: CIBA-GEIGY Reprezentanţa Tehnică
Strada Lt. Lemnea 4
R-71106 Bucureşti
Tel. 14.71.06/14.65.85

PUBLICOM

N'oubliez pas de renouveler votre abonnement pour l'année 1980 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : „ILEXIM" Departamentul Export-Import P.O. Box 136—137, telex 11226, Bucureşti, 13 Decembrie nr. 3, ou par nos correspondents à l'étranger :

ALBANIE	— Drejtorije Qendrore a Përhapjes dhe Propagandinisttë dibrit, Kruga Konferenca e Pestes — Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	— Buchexport, Leninstrasse 16, Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	— Kubon & Sagner — P.O.B. 68, München 34 — W. E. Saarbach — 5 Köln 1, P.O.B. 101610 — Kunst und Wissen, Erich Bieber — 7000 Stuttgart 1, P.O.B. 46
ARGENTINE	— Libreria Hachette S.A. — Rivadavia 789/45 (R.C.), Buenos Aires
AUSTRALIE	— Current Book Distributors PTY Ltd., 425 Pitt St., Sydney N.S.Q. 2000
AUTRICHE	— Glogus Zeitung — A — 1200, Hochstadtplatz 3, Wien
BELGIQUE	— Du monde entier, Rue du Midi 162, Bruxelles 1000 — Agences et Messageries de la Presse 1070, Rue de la Petite Ille, B, 170, Bruxelles 7
BULGARIE	— Hemus — Boul. Russki 6, Sofia
CANADA	— Davies Book Co. Ltd., 2220 Beaconsfield Ave, Montreal 261, Quebec — Mc. Gill University, Law Library Chancellor Day Hall, 3644 Peel Street, Montreal 112
CHINE (République Populaire de la)	— China National Publications Import Corporation — P.O.B. 88 — Peking
CORÉE (République Populaire Démocratique)	— Chulpanmul — Phenian
CUBA	— Instituto Cubano del Libro, Calle O'Repply nr. 407, La Habana
DANEMARK	— Munksgaard, Norregade 6, Kopenhagen K.
ESPAGNE	— Libreria Herder, Calle de Balmes 26, Barcelona 7
ETATS UNIS	— Fam Book Services, 69 Fifth Avenue, New York, N.Y. 10003 — Ebsco — Subscription Service, P.O.B. 1943, Birmingham, Alabama 35201 — Stechert — Macmillan Inc., 720, Westfield Ave., Pennsauken, N.Y. 08110 — Read More Publications Inc., 140, Cedar Street, New York, N.Y. 10006 — F. W. Faxon Company Inc. — 15 Southwest Park, Westwood Mass. 020090 — Walter Johnson Inc. — 355 Chestnut Street, Nordwood, N.J. 07648 — Haventa Ltd. — P.O.B. 100, South Harpswell, Maine 040.79
FINLANDE	— Akateemien Kirjakauppa — P.O.B. 128, S.F. 00101 — Helsinki 10
FRANCE	— Hachette — 58 Rue Jean Bleuzen F. 92170 Vanves — Dawson — France S.A. Service Librairie B.P. 40 — 91121 — Palaisseau — Offi Lib., 48 Rue Gay Lussac 75 Paris, 50
GRÈCE	— Institute for Balkan Studies Vas Sophian 4, Thessaloniki — Scientific Book's — 2 Hippokratus str. Athens TT 143
HONGRIE	— Kultura, P.O.B. 149 — Budapest 62
ISRAEL	— Hafiepac Ltd. 11 Arlosorov Street, Haifa P.O.B. 1794 — Lepac, 15 Rambam Street, P.O.B. 1136 Tel Aviv
ITALIE	— Tor Margrana — Via Arrigo Davilla 106 — Roma — Italia — Messaggerie Internationali, Via Gonzaga 4, 20123, Milano — Libreria Commissionaria Sansoni, Via Lamarmora 45, Firenze
JAPON	— Maruzen Co. Ltd., 3—10 Nihonbashi 2 Chomo, Chus, No., Tokyo 103, P.O.B. 5050 — Nauka Ltd. 2—30—19 Minami — Ike — bukuro, Toshima, Tokyo 171, Japon
MONGOLIE	— Mongolgosknigtorog, Ulan Bator
NORVÈGE	— Tiedsskrift Sentralen — Karl Johangt 41—43, Oslo 1
PAYS-BAS	— Swets & Zeitlinger — 347 b — Heerweg — Lisse — Marinus Nijhoff — Lange Voorhout 9—11, P.O.B. 269, Haag 2076 — Meulenhoff, Beulingstraat 2—4, Amsterdam, P.O.B. 197
POLOGNE	— Ars Polonia Ruch, Warszawa, Krakowskie Predssmecie 7
PORTUGAL	— Libreria Bucholz, Lisboa — Rue Dugue de Palmela 4, Avada Liberdade
ROYAUME-UNI	— Collet's Holding Ltd. — Denington Estate, Wellingborough Northants N.N. 8 ; 2 Q 5 — Hachette Gotch Ltd., Gotch House, 30 St. Bride Street, London EC 4 A4BJ. — Dawson &Sons Ltd., Canon House, Folkestone, Kent CT 19 5 EE — Central Books Ltd., 37 Grays Inn Road — London WC 1
SUÈDE	— C.E. Fritzes, Fredsgata 2 — 10327 Stockholm 16 — Almquist & Wiksell — S 1001—20 Stockholm, Box 62
SUISSE	— Pinkus & Cie., Fraschangasse 7, 8001 Zürich — Schweizer Buchzentrum, 4600 Olten, Amthansquai 23
TCHECHO-SLOVAQUIE	— Artia Ve Smeckach 30 — Praha 1 — Slovart, Gottwaldovo nam 48.80.000, Bratislava
U.R.S.S.	— Mejdunarodnaia Kniga, Moskva G 200
VIETNAM	— So Haut Nhap Sach Boa. Hai Ba — Trung 32 — Hanoi — Xunhasaba, 32 Hai Ba Trung Hanoi D. R.
YUGOSLAVIE	— Yugoslovenska Kniga — P.O.B. 36 — Beograd — Prosveta — Terazije 16, Beograd, P.O.B. 555 — Forum — Novisad, Iv Misica, P.O.B. 206

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

— „Revista de chirurgie, oncologie, radiologie, O.R.L., oftalmologie şi stomatologie", cu următoarele subtitluri :

a) CHIRURGIA	(6 fois par an)
b) ONCOLOGIA	(4 fois par an)
c) RADIOLOGIA	(4 fois par an)
d) O.R.L.	(4 fois par an)
e) OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
f) STOMATOLOGIA	(4 fois par an)

— „Revista de medicină internă, neurologie, psihiatrie, neurochirurgie şi dermato-venerologie", cu următoarele subtitluri :

a) MEDICINA INTERNĂ	(6 fois par an)
b) NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(4 fois par an)
c) DERMATO-VENEROLOGIA	(4 fois par an)

— „Revista de igienă, bacteriologie, virusologie, parazitologie, epidemiologie şi pneumo-ftiziologie", cu următoarele subtitluri :

a) IGIENA	(4 fois par an)
b) BACTERIOLOGIA, VIRUSOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(4 fois par an)
c) PNEUMO-FTIZIOLOGIA	(4 fois par an)

— „Revista de pediatrie, obstetrică şi ginecologie", cu următoarele subtitluri :

a) PEDIATRIA	(4 fois par an)
b) OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(4 fois par an)

— „FARMACIA" (4 fois par an)

— „VIAŢA MEDICALĂ"

— pentru Cadre superioare	(12 fois par an)
— pentru Cadre medii	(12 fois par an)

— „REVISTA SANITARĂ MILITARĂ" (4 fois par an)

„Taxele poştale plătite conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/6611/1980

EDITURA MEDICALĂ

I. P. „Informaţia" c. 2648

41.500

Lei 6